

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität
in Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. R. Hohenfellner

HETEROTRANSPLANTATION MENSCHLICHER
MALIGNOME IN DIE BACKENTASCHE DES
SYRISCHEN GOLDHAMSTERS

Untersuchung verschiedener Methoden der Wirtskon-
ditionierung zur Erlangung einer Immunsuppression

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
JOHANNES GUTENBERG - UNIVERSITÄT
MAINZ

1971

vorgelegt von
Günter Jacobi
geb. am 28. 1. 1948 in Wittlich

1974
—

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität
in Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. R. Hohenfellner

HETEROTRANSPLANTATION MENSCHLICHER
MALIGNOME IN DIE BACKENTASCHE DES
SYRISCHEN GOLDHAMSTERS

Untersuchung verschiedener Methoden der Wirtskon-
ditionierung zur Erlangung einer Immunsuppression

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
JOHANNES GUTENBERG - UNIVERSITÄT
MAINZ

1971

vorgelegt von
Günter Jacobi

geb. am 28. 1. 1948 in Wittlich



Dekan: Prof. Dr. med. H. Langendorf
Referent: Prof. Dr. med. R. Hohenfellner
Coreferent: Prof. Dr. med. H.D. Wulff
Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1974

A) EINLEITUNG

I. Erzeugung eines Tumormodelles für die experimentelle Krebsforschung	1
--	---

1) in vitro - Kultivierung	2
----------------------------	---

2) im Tier induzierte Tumoren	3
-------------------------------	---

3) heterotransplantierte menschliche Tumoren	3
--	---

II. Beispiele für Forschungsmöglichkeiten am Tumormodell	5
--	---

1) morphologisches Verhalten	5
------------------------------	---

2) Austestung von Chemotherapeutika	6
-------------------------------------	---

3) genetisches und biochemisches Verhalten	8
--	---

4) immunologisches Verhalten	9
------------------------------	---

III. Geschichtlicher Abriß der Tumortransplantation	11
---	----

B) DIE HAMSTERBACKENTASCHE ALS BEVORZUGTER IMPLANTATIONS-ORT	15
--	----

C) BISHERIGE FORSCHUNG

I. Wahl des Implantationsortes	18
--------------------------------	----

1) vordere Augenkammer	18
------------------------	----

2) Gehirn	19
-----------	----

3) Chorionallantoismembran des Hühnerembryo	20
---	----

4) Hamster-Backentasche	20
-------------------------	----

II. Wahl des Transplantationsmaterials	21
--	----

1) Malignom - Benignom	21
------------------------	----

2) primäre Geschwulst - Metastase	23
3) Zellen - Stückesuspension - Gewebestücke	25
III. Bedeutung und Methoden der Wirtskonditionierung	26
1) antiphlogistischer und antiproliferativer Effekt des Kortison	29
2) immunsuppressiver Effekt	30
a) Kortison	31
b) Zytostatika	31
c) Ganzkörperbestrahlung	32
d) Splenektomie + Thymektomie	33
e) Antilymphozyten-Serum	34
3) Induktion einer Immuntoleranz	36
IV. Forschungsergebnisse und deren Diskussion	37

D) EIGENE VERSUCHE

I. Material und Methode	42
1) Versuchstier	42
2) Tumoren	43
II. Technik	43
1) Gewebebehandlung	43
2) Transplantation	44
3) Wirtskonditionierung	45
4) Postoperative Behandlung	46
5) Exstirpation	47
6) Histologische Untersuchung	47

III. Statistisches Verfahren	47
IV. Ergebnis	48
1) Sterblichkeitsquote	48
2) Gewichtsverhalten	50
3) Tumoresorption	53
4) Tumordurchbruch	57
5) Histologie und Angehrate	59
6) Fotos	64
E) DISKUSSION	69
F) ZUSAMMENFASSUNG	77
G) LITERATURVERZEICHNIS	80
H) LEBENS LAUF	98

" Sollte es eines Tages gelingen, menschliche Tumoren systematisch auf Tiere zu übertragen, so würde dies einen noch nicht abzuschätzenden Fortschritt besonders im Hinblick auf chemotherapeutische Untersuchungen bedeuten "

D. S C H M Ä H L , 1969

1111111111

Die wissenschaftliche Arbeit ist nicht nur eine Sache der
Fähigkeit, sondern auch eine Sache der Leidenschaft. Die
Wissenschaft ist nicht nur eine Sache der Vernunft, sondern
auch eine Sache der Empfindung. Die Wissenschaft ist nicht
nur eine Sache der Logik, sondern auch eine Sache der
Phantasie. Die Wissenschaft ist nicht nur eine Sache der
Theorie, sondern auch eine Sache der Praxis. Die Wissenschaft
ist nicht nur eine Sache der Wissenschaft, sondern auch
eine Sache der Menschheit.

Die Wissenschaft ist nicht nur eine Sache der Wissenschaft,
sondern auch eine Sache der Menschheit. Die Wissenschaft
ist nicht nur eine Sache der Wissenschaft, sondern auch
eine Sache der Menschheit. Die Wissenschaft ist nicht
nur eine Sache der Wissenschaft, sondern auch eine Sache
der Menschheit. Die Wissenschaft ist nicht nur eine Sache
der Wissenschaft, sondern auch eine Sache der Menschheit.

3. Gedächtnisrede

im Gedenken

an meinen Vater

Ich will mit Ihnen sprechen, Vater, über die Wissenschaft.
Die Wissenschaft ist nicht nur eine Sache der Wissenschaft,
sondern auch eine Sache der Menschheit. Die Wissenschaft
ist nicht nur eine Sache der Wissenschaft, sondern auch
eine Sache der Menschheit. Die Wissenschaft ist nicht
nur eine Sache der Wissenschaft, sondern auch eine Sache
der Menschheit. Die Wissenschaft ist nicht nur eine Sache
der Wissenschaft, sondern auch eine Sache der Menschheit.

A) EINLEITUNG

Die experimentelle Krebsforschung hat sich in den letzten Jahrzehnten immer mehr zu einer modernen Verbundwissenschaft entwickelt, in der Pathologen wie Biochemiker, Virologen wie Genetiker gemeinsam die Frage nach dem *w i e , w a r u m* und *w a n n* des Krebs zu beantworten versuchen. Diese Kanzerologie versteht sich als Grundlagenforschung, welche die verschiedenen Theorien und Denkmodelle durch das Experiment aus der Hypothese zu erheben versucht.

Natürlich wäre eine Kanzerologie, die keine praktischen Anwendungen aufzeigt, für den Kliniker, der einem Krebskranken helfen soll, nutzlos. Deshalb muß die *T h e r a p i e* neben der Ätiologie ein Hauptanliegen der Krebsforschung bleiben.

I. Erzeugen eines Tumormodelles

Wer sich mit Krebs beschäftigt, arbeitet mit lebenden Tumoren in irgendeiner Form. Da es moralisch-ethische Gründe verbieten, an Tumoren im krebskranken Menschen zu experimentieren, hat man schon sehr früh in der Geschichte der Kanzerologie begonnen, Tumorgewebe oder -zellen außerhalb des menschlichen Organismus zum Überleben zu bringen. Man benötigte den Krebs quasi in Form eines handlichen Werkzeuges - ein Tumor m o d e l l .

Unter dem Blickwinkel verschiedenster Fragestellungen haben sich mehrere Möglichkeiten eines Tumormodells als nützlich erwiesen. Dabei war anfangs die Frage nach der Reproduzierbarkeit etwaiger Forschungsergebnisse auf den menschlichen

Krebs weniger akut.

Die erste Möglichkeit zur Erlangung eines Tumormodells lag in der Züchtung von Krebszellen *in vitro*.

Vom Menschen frisch entnommenes Tumorgewebe kann als Gewebekultur gezüchtet werden. Dabei wachsen primäre Zellkolonien mit zeitlich begrenzter Lebensfähigkeit, wenn es nicht gelingt, sie in Subkulturen zum Weiterwachsen anzuregen. Tumorstückchen können als Organkulturen erhalten werden. Bestimmte Nährlösungen, embryonales Nierengewebe oder Chorion-Allantois Membranen erlauben es, die Strukturmerkmale und das biologische Verhalten des explantierten Krebsgewebes zu bewahren. Frisch überpflanztes Gewebe bleibt über einen bestimmten Zeitraum vital. Dies zeigt sich in der Fähigkeit, radioaktiv markierte DNA - oder RNA - Bausteine aus der Nährlösung aufzunehmen.

Diese Möglichkeit eines Krebsmodells bietet eine Menge Einblicke in das biochemische und genetische Geschehen der autonomen Tumorzelle, ohne dabei "die Rechnung mit dem Wirt zu machen". Das Geschehen im tumortragenden Organismus, im Wirt, bleibt dabei ganz und gar außer Acht. Gerade aber die Veränderungen, die der Tumor in seinem Wirt hervorruft, die in ihm den Zustand der Krankheit bewirken, sind dem Kliniker von größter Wichtigkeit.

(GREENSTEIN 1956 ; aus 11, Seite 3 : " The host - tumor relationship is the key to the cancer problem ! ")

Deshalb kam man schon bald dazu, das Tier als Tumorträger experimentell zu nutzen. Dies geschah anfangs an spontan im Tier entstandenen Tumoren, die man bereits im

vorigen Jahrhundert gelernt hatte, auf weitere Tiere zu überpflanzen, um so die zufällig spärlich gewachsenen Tumoren zu vervielfältigen (LOEB, JENSEN aus 93).

Nachdem dann 1915 YAMAGIWA und ISCHIKAWA bei ihren "Experimentellen Studien zu atypischen Epithelwucherungen" die ersten Tumoren experimentell induziert hatten, erwies sich das Tier als ausgezeichnetes Werkzeug zur Testung weiterer kanzerogene und als Wirt für eine Vielzahl von induzierten unterschiedlichen Tumoren. Diese induzierten Tumoren sind über viele Generationen weiterzüchtbar, indem sie immer wieder auf Inzuchttiere überimpft werden. Einige Impftumoren wachsen nicht als solide Geschwulst, sondern in flüssiger Form als Aszitestumor in der Bauchhöhle. Es verhalten sich die in der Aszitesflüssigkeit suspendierten freien Tumorzellen ähnlich wie Zellen in einer in vitro-Kultur.

Nachdem die Arbeit mit Impftumoren eine Fülle Ergebnisse über die TUMOR-WIRT / WIRT-TUMOR - Beziehung gebracht hatte, wurde immer mehr die Frage nach der Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf menschliche Gegebenheiten diskutiert.

Bereits EHRLICH betrachtete das Arbeiten mit induzierten Impftumoren nur als Ausweg. Er wußte, daß allein die Ergebnisse mit heterotransplantierten menschlichen Tumoren eine höchstmögliche Reproduzierbarkeit ergeben, mußte jedoch vor der damals noch unerforschten Transplantations-Immunologie resignieren.

Die zwei Hauptgründe für die schlechte Übertragbarkeit tierischer Impfgeschwülste auf menschliche Verhältnisse sind :

- 1) Impfgeschwülste sind standardisierte Linien, die in der ganzen Welt auf den genetisch verschiedensten Tierstämmen gehalten werden. Es besteht also keine genetische Übereinstimmung mehr zwischen Tumorzelle und Wirtszelle.
- 2) Je länger Impfgeschwülste gezüchtet werden, umso größer wird ihr Grad der Entdifferenzierung humanen Tumoren gegenüber. Ein Tumor, der z.B. in einer Ratte wächst, erhält eher Sarkomcharakter, während gleicher Tumor in der Maus eher karzinomatös wächst.

Mit der Transplantation menschlicher Tumoren ins Tier ist erstmals die Möglichkeit gegeben, im Menschen spontan entstandene Geschwülste in einem dem humanen Mutterboden (soil) ähnlichen Milieu vital zu erhalten. Damit ist es gelungen, Bedenken wie "fehlende Tumor-Wirt/ Wirt-Tumor-Beziehung in der in vitro Kultivierung" oder "mangelnde Reproduzierbarkeit der Impftumoren" auszuschalten.

Freilich treten mit der Transplantation menschlicher Tumoren die von der Überpflanzung jeglichen Gewebes auf ein fremdes Individuum bekannten immunologischen Probleme auf, die MEDAWER (aus 93, Seite 110) am Anfang dieser Ära zu sinngemäß folgendem Ausspruch führten: " Sicher kann man beim Studium von Transplanta-

tionstumoren zwar viel über Transplantationen lernen, aber kaum etwas über Tumoren! "

Tatsächlich wurde die Transplantationsimmunologie von diesem Gebiet sehr beeinflusst.

Ungeachtet der Medawer'schen Skepsis ist mit dem heterotransplantierten menschlichen Tumor ein Krebsmodell erreicht, an dem eine Menge Forschungsfragen anzugehen sind.

II. Beispiele für Forschungsmöglichkeiten am Tumormodell

Das Hauptproblem dieser Forschung ist die Wechselwirkung zwischen der transplantierten Geschwulst und ihrem Träger. Vor diesem allgemeinen Hintergrund der TUMOR-WIRT-Beziehung erscheinen eine Vielzahl von Fragen unter folgenden Gesichtspunkten. Zum Beispiel:

- 1) morphologisches Verhalten
- 2) pharmakologisches Verhalten
- 3) genetisches und biochemisches Verhalten
- 4) immunologisches Verhalten

(siehe Abb. Seite 14)

ad 1) Die Probleme, die mit den morphologischen Veränderungen von Wirt und Geschwulst auftreten, interessieren Kliniker wie Pathologen in gleichem Maße. Sie haben die Möglichkeit, das Wachstum des Tumors zu untersuchen, Tendenzen zu Invasion, Destruktion oder Metastasierung zu prüfen. Parallel hierzu ist die Reaktion des tumortragenden Implantatortes, bei fortschreitendem Wachstum der Geschwulst gar das Verhalten des ganzen Wirtsorganismus von Bedeutung.

Letzteres mag sogar Hinweise in Richtung auf Malignität oder Benignität des transplantierten Tumors geben.

ad 2) Seitdem die beiden klassischen Formen der Krebstherapie, Stahl und Strahl, durch die moderne Chemotherapie bereichert worden sind, ist die Pharmakologie der kanzerotoxischen Substanzen immer mehr in das Interesse der experimentellen Krebsforschung getreten. Dabei stehen die Suche nach neuen Zytostatika und deren Resistenztestung im Vordergrund.

Es waren erst die Tumorgewebskulturen, an denen schon früh Resistenztestungen vorgenommen wurden (KNOCK, LIMBURG, PUCK, 57). Da, wie schon gesagt, frisch entnommenes Tumorgewebe über eine begrenzte Zeit in vitro am Leben erhalten werden kann, lag der Gedanke nahe, nach dem Vorbild der Antibiotogramme zu verfahren. Bei solchen O n k o b i o - g r a m m e n wird die kanzerotoxische Wirkung bestimmter Chemotherapeutika geprüft. Als Parameter der Wirksamkeit werden morphologische Zellveränderungen oder Abweichungen der Einbauraten von radioaktiv markierten DNA / RNA - Bruchstücken herangezogen (Autoradiographie). Veränderungen der Tumordopplungszeit und Proliferationskinetik, ermittelt durch die Messung des prozentualen Anteils markierter Mitosen, können ebenfalls Hinweise auf Sensibilität oder Resistenz gegen Zytostatika geben. Da aber in die bis jetzt angewandten Onkobiogramme die biologischen Eigenschaften des einzelnen, explantierten Tumors als unbekannte Größe eingehen, können die Ergebnisse nur mit erheblichen Einschränkungen auf die Therapie menschlicher Geschwülste

übertragen werden.

Gerade dieser letzte Einwand läßt sich durch die Verwendung heterotransplantiertter menschlicher Tumoren für die Zytostatikatestung ausschalten. Es hat sich nämlich gezeigt, daß transplantierte Tumoren auch noch nach langer Weiterzucht ihre morphologischen und karyotypischen Eigenschaften weitgehend beibehalten haben. So konnten LAMPERT, KARSCH und GOLDENBERG (54) nachweisen, daß nach Heterotransplantation eines menschlichen Adeno-Karzinoms noch nach zwölfjährigem Wachstum die stabile humane Chromosomen - Stammlinie von 45 - 46 Chromosomen (sog. Pseudohuman-Karyotyp) erkennbar war.

In manchen Fällen transplantiertter humaner Tumoren konnte anhand der noch lange nachweisbaren zwei "X - Chromosomen" sogar die ehemals weibliche Herkunft der Originalgeschwulst bestimmt werden.

Diese Ergebnisse deuten an, welche Vorteile die Zytostatikatestung am Transplantationstumor hat.

So testeten LICHTENAUER und KAUFMANN (56) den onkolytischen Effekt von 5 - Fluoruracil und Mitomycin - C serienweise an malignen Heterotransplantaten. Beide Chemotherapeutika zeigten eine deutliche Karzinostase, die durch Kombination mit einer Radiotherapie gesteigert werden konnte, ohne daß die toxische Komponente der Behandlung erhöht wurde. Ähnliche Ergebnisse erzielten FRIEDEL et al. (23) mit Methotrexate, HANDLER (42) mit Actinomycin-D sowie BURT, PAVONE-MACALUSO und KAUFMANN (15) mit Vinblastine,

Vincristine, Mithramycin, Sarcolysin und anderen Präparaten.

Außer der Frage nach Applikationsart, Dosis und auftretenden Nebenwirkungen wird die Frage nach einer Tumortypenspezifität für Zytostatika diskutiert. Aus bisherigen Untersuchungen konnten folgende Informationen gewonnen werden:

(GOLDENBERG, 30)

- " 1) daß derartige Tumoren unterschiedlich auf verschiedene tumorhemmende Substanzen reagieren,
- 2) daß sie unterschiedlich ansprechen auf verschiedene Dosen einer bestimmten Substanz und
- 3) daß histologisch verschiedene Tumoren unterschiedlich auf ein gegebenes Mittel ansprechen."

Diese Ergebnisse deuten den jeweils unterschiedlichen Biochemismus der Krebszellart an.

ad 3) Die Erforschung des genetischen Verhaltens der transplantierten Krebszelle wurde bereits oben gestreift. Wenn auch im Hinblick auf Humangenität und Karyotyp die menschlichen Qualitäten weitgehend erhalten bleiben, so erfolgt doch eine teilweise Adaptation der überpflanzten Geschwulst an die morphologischen Gegebenheiten des Wirts.

Es zeigt sich nämlich, daß der Tumor nach mehreren Passagen sein eigenes Stroma verliert, und als reines Krebszellkonglomerat im lockeren Bindegewebe des Trägers wächst. Dies geht einher mit einer gesteigerten Entdifferenzierung und Progression der Malignität.

Diese, auf das genetische Geschehen des Zellkerns bezogene, und weitere Probleme des Zellstoffwechsels kanzerisierter Zellen könnten am ehesten zur weiteren Klärung der Ätiologie des Krebses beitragen.

ad 4) Oben wurde gesagt, daß die Transplantationsimmunologie durch die experimentelle Krebsforschung, insbesondere durch die Tumorummunologie, stark gefördert worden sei. Das liegt daran, daß beide Forschungszweige ein gemeinsames immunologisches Substrat besitzen - die Antigenität. Das Endziel beider Wissenschaften ist jedoch entgegengesetzt, einerseits die Erhaltung des Transplantates, andererseits die Vernichtung des Tumors.

Überträgt man ein Stückchen Gewebe von einem Tier einer bestimmten Spezies auf ein anderes, mit dem Spendertier genetisch nicht identischen Individuums, so wird das Transplantat nach kurzer Zeit abgestoßen. Diese "HOST-versus-GRAFT" Reaktion ist ein in erster Linie zellulärer Prozeß, während das humorale Immunsystem hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielt. Ausgelöst wird diese Reaktion durch individualspezifische Strukturen (Transplantations-AG oder Histokompatibilitäts-AG) auf den Oberflächen transplantiertter Zellen. Sie sind nicht ausschließlich dort lokalisiert, aber dort funktionell entscheidend und werden durch eine Vielzahl genetischer Systeme determiniert.

Neben diesen i n d i v i d u a l s p e z i f i s c h e n -
H - Antigenen konnten in den letzten Jahren an vielen experimentell erzeugten Geschwülsten t u m o r s p e z i -

f i s c h e Antigene (Tumor- oder Neoantigene) an den maligne entarteten Zellen nachgewiesen werden.

Als Beweis dafür gelten folgende Phänomene:

- 1) Abstoßung bzw. Nichtangehen von Tumorzellen nach vorangegangener tumorspezifischer Sensibilisierung
- 2) Abstoßungsreaktion von Tumorzellen durch tumorspezifisch sensibilisierte Lymphozyten
- 3) Nachweis tumorspezifischer Antikörper im Serum immunisierter Tiere

Das zelluläre Substrat ist der i m m u n k o m p e t e n t e Lymphozyt.

Nach NOSSAL (aus 70) entfaltet der Lymphozyt nach Antigenreiz vier verschiedene Immunphänomene:

- a) HUMORALE IMMUNITÄT - Zellteilung und Differenzierung in AK-bildende Plasmazellen, so daß spezifische Antikörper in den Kreislauf gelangen.
- b) IMMUNOLOGISCHES GEDÄCHTNIS - Induktion eines "immunological memory" in Zellen, die selbst keine AK bilden, aber aktiv auf eine zweite AG-Gabe als sogenannte booster-reaction (secondary response) reagieren.
- c) ZELLULÄRE IMMUNITÄT - Ausbildung einer Population aggressiver Lymphozyten, die keine AK bilden, aber mit dem AG reagieren und dadurch zytomorphologische Veränderungen hervorrufen, die zur Zerstörung und Abstoßung des transplantierten Gewebes führen.

d) IMMUNOLOGISCHE TOLERANZ - Adoption körperfremden Gewebes als "sekundär eigenes"

Bereits 1910 hat da FANO (20) in umfassender Form die zelluläre Kompetenz der Geschwulstimmunität dargestellt. Danach besorgen die P l a s m a z e l l e n die AK - Bildung, L y m p h o z y t e n als amöboide Wander - zellen die zelluläre Abwehr; p o l y m o r p h k e r n i g e L e u k o z y t e n seien für die Resorptionsfähigkeit nekrotischer Reste verantwortlich und M a k r o p h a g e n für deren Phagozytose.

Ruhende Wanderzellen, R i e s e n z e l l e n und F i b - r o b l a s t e n schließlich spielten eine ganz besondere Rolle bei angioblastischen Reaktionen und Granulations - Organisationsprozessen. Nach mehr als einem halben Jahrhundert hat diese Interpretation kaum etwas an Aktualität eingebüßt. Die Fülle der bisherigen immunologischen Veröffentlichungen in der experimentellen Krebsforschung zeigt, wie interessant und erfolgversprechend für die Zukunft diese Punkte sind.

Vor dem Hintergrund der TUMOR-WIRT- / WIRT-TUMOR-Beziehungen wurden einige Problemstellungen der Kanzerologie erarbeitet.

III. Geschichtlicher Abriß der Tumortransplantation

Die Fähigkeit des Transplantierens galt in den vergangenen Jahrhunderten als Kunst der Heiligen. So gibt es beispielsweise mehrere Darstellungen der Ärzte KOSMAS und DAMIAN , wie sie einem Aussätzigen während des Schlafes ein krankes Bein abnehmen und durch das gesunde eines soeben Verstorbenen

ersetzen. Heute ist die Übertragung fremder Gewebe zum klinischen Bestandteil medizinischer Wissenschaft geworden. Versuche der heterologen Transplantation humaner Tumoren in verschiedene Wirtstiere kann man bis zum Anfang der experimentellen Krebsforschung verfolgen.

Im vorletzten Jahrhundert setzten medizinisch-wissenschaftliche Gesellschaften in Paris und Lyon über Wesen und Ursachen des Krebses Preisfragen aus. Die Akademie der Wissenschaften und schönen Künste zu Lyon erkannte den ersten Preis dem französischen Arzt BERNARD PEYRILHE zu, nachdem es ihm im Jahre 1774 als erstem gelungen war, eine menschliche Geschwulst "mit Erfolg" auf einen Hund zu übertragen. Die neuen Geschwülste, die nach PEYRILHE bei seinem Experiment im Hund neu entstanden sein sollen, muß man aus heutiger Sicht eher als eitrige Geschwüre ansehen, die damals noch ohne Mikroskop und bakteriologische Techniken nicht von bösartigen Tumoren zu unterscheiden waren.

LANGENBECK injizierte 1840 in die Vene eines Hundes die Suspension einer menschlichen Knochengeschwulst, wonach runde Knoten in der Lunge entstanden. NOVINSKY übertrug 1875 ein Myxosarkom auf einen Hund und konnte es über mehrere Passagen weiterzüchten.

Nachdem schon von DOOREMAAL 1873 die vordere Augenkammer für Gewebstransplantationen vorgeschlagen worden war, transplantierte 11 Jahre später ZAHN ein Enchondrom in die vordere Augenkammer eines Kaninchens. 1888 versuchten WEHR die Transplantation eines Sarkoms auf einen Hund und HANAU die

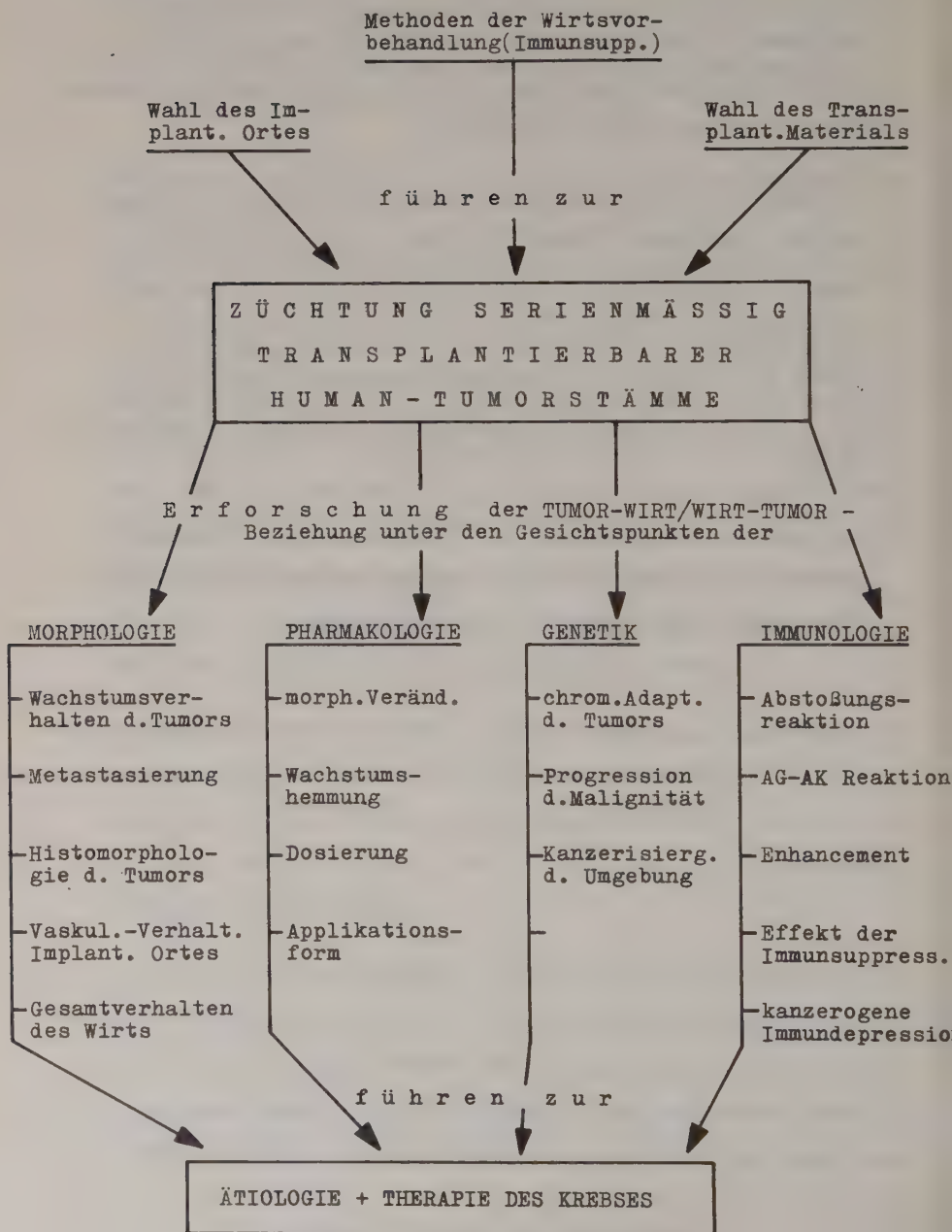
Übertragung eines Vulva-Karzinoms auf eine Ratte.

Ein Jahr später beschäftigte sich MOREAU in größerem Ausmaße mit der Übertragung menschlicher Zylinderzellkrebse auf Mäuse. KLEBS untersuchte 1890 die Fragmente eines menschlichen Karzinoms, das er in der Peritonealhöhle weißer Ratten zum Wachsen bringen wollte.

Mit EHRLICH begann im Anfang dieses Jahrhunderts die Überimpfung tierischer Tumoren auf Mäuse zur exakten Wissenschaft zu werden, und so geriet der Gedanke der Heterotransplantation menschlicher Tumoren - nicht zuletzt im Wissen um die prinzipiellen immunologischen Schwierigkeiten - für das nächste halbe Jahrhundert etwas in Vergessenheit.

Von 1951 an nahm TOOLAN (96) frühere Versuche der Röntgen-Vorbestrahlung des Wirtes wieder auf und erreichte auf diese Weise längerdauernde Transplantationen.

Forschungsmodell über die Heterotransplantation
menschlicher Tumoren (JACOBI, 1971)



B) DIE HAMSTER-BACKENTASCHE ALS
BEVORZUGTER IMPLANTATIONSORT

FULTON, JACKSON und LUTZ (24) haben 1947 erstmals die Backentasche des Goldhamsters mikroskopisch beschrieben und nach Betrachtung der Kapillaren und Spinkteren den Effekt löslicher Substanzen in den Gefäßen der gut vaskularisierten Backentasche (Mikrozirkulation) kinophotomikroskopisch untersucht.

Als drei Jahre später LUTZ und Mitarbeiter Sarkome, die im Hamster durch Methylcholanthren induziert worden waren, in die Backentaschen anderer Goldhamster transplantierten, war ein neuer Transplantationsort entdeckt.

LUTZ (60) berichtet, daß nach einer Latenzphase von 1 - 3 Tagen, in denen bei der Durchleuchtung der Backentasche Details der beginnenden Vaskularisation beobachtet werden konnten, die Tumoren schnell und nach exponentiellen Regeln gewachsen seien, und das Wachstum erst zum Stillstand gekommen sei, als die ganze Backentasche von Tumor erfüllt war und dieser exulzerierte.

Das positive Ergebnis dieser Tumortransplantation kann nicht nur auf der guten Vaskularisation der Implantationsstelle beruhen, denn es wurde bereits oben dargestellt, daß jede Transplantation auf ein anderes Individuum eine immunologische Reaktion gegen das Transplantat hervorruft; d. h. der Wirt antwortet auf Transplantationsantigene mit der Bildung spezifischer Antikörper zur Abstoßung des fremden Gewebes. Dieser "immunologische Reflexbogen" (AG $\longrightarrow$ AK-Bildung $\longrightarrow$ AG-AK-Reaktion $\longrightarrow$ Abstoßung) muß also in der Hamster-Backentasche unterbrochen sein, so daß

die immunologische Antwort weitgehend ausbleibt. Damit zählt die Hamster-Backentasche zu den für Gewebstransplantationen sogenannten "immunologisch privilegierten" Stellen (BILLINGHAM, FERRIGAN, SILVERS, 13).

Auf der Suche nach dem Grund hierfür erforschte WITTE, GOLDBERG und SCHRICKER (103) durch vitalmikroskopische Beobachtungen das Verhalten von Fluoreszenzfarbstoffen in der Backentasche. Sowohl nach lokaler wie nach intravenöser Zufuhr verschiedener Fluorochrome stellte sich ein Stofftransport über Lymphgefäße nicht dar. Proteingebundene Fluorochrome blieben lange Zeit in der Mukosa der Backentasche liegen, und so wurde der Mangel an Lymphgefäßen als Unterbrechung des immunologischen Reflexes angesehen und die immunologische Besonderheit der Backentasche erklärt. Denn besonders hochmolekulare Gewebsantigene -so WITTE et al.- könnten mit den lymphatischen Organen nicht direkt in Kontakt kommen um eine Transplantations - Hyperergie zu erzeugen.

Immunelektrophoretische Untersuchungen ergaben außerdem, daß bei heterotransplantiert-tumortragenden Goldhamstern entsprechende zirkulierende Antikörper fehlen.

JOHN und Mitarbeiter (105) stellten die Hypothese auf, daß eventuell auch der Diffusionsweg für bestimmte Antigene heterologen Tumorgewebes (Hämagglutino gene) ausfällt, da der Hämagglutinationstiter im Serum sehr klein bleibt und so diese Antigene als relativ schlecht diffusibel angesehen werden müssen.

Auch unter technischen Gesichtspunkten erscheint die Hamster-Backentasche als begünstigter Implantationsort. Denn sie kann leicht und oft herausgestülpt werden und erlaubt so die Beurteilung des Tumorwachstums durch direkte Beobachtung.

Die günstigen Ernährungs-, immunologischen und technischen Bedingungen machen die Backentasche des Goldhamsters zu einem bevorzugten Implantationsort für heterologes Gewebe.

B I S H E R I G E F O R S C H U N G

Die Forschung um das heterologe Tumorstadium muß die drei Punkte berücksichtigen, von denen die erfolgreiche Überpflanzung abhängt:

- I. von der Abwehrreaktion des Transplantationsortes
- II. von der Proliferationsfähigkeit des Transplantates
- III. von der Vorbehandlung des Wirtstieres

I. Wahl des Implantationsortes

Mit LUTZ's Entdeckung der Hamster-Backentasche für die Heterotransplantation menschlicher Tumoren war der Anreiz gegeben zur weiteren Erforschung günstiger Implantationsorte.

Bereits 1938 hatte GREENE menschliches Tumormaterial in die vordere Augenkammer verschiedener Laboratoriumstiere transplantiert. Er zeigte, daß die immunologischen und Ernährungsverhältnisse für eine Transplantation geeignet sind. Als Wirtstiere benutzte er das Kaninchen, Meerschwein, Schaf, Huhn, die Gans, Ratte und den Hamster.

Ebenfalls EICHWALD, CHANG und LANDA (17) zeigten, daß in der vorderen Augenkammer sowohl die natürliche Resistenz herabgesetzt, als auch die erworbene Immunität weitgehend ausgeschaltet ist und sprachen von der "Signifikanz der Augenkammer in der Tumortransplantation".

An 1160 Ratten hatten SCHMÄHL und Mitarbeiter (78) die Resistenz verschiedener Transplantationsorte gegen inokulierte Tumorzellen quantitativ untersucht. Sie arbeiteten mit dem Yoshida-Aszites-Sarkom und dem DS-Aszites-Karzinom-sarkom und kamen zu folgenden Ergebnissen:

- a) daß eine Abhängigkeit besteht zwischen transplantierte Zellzahl und Tumorangehrate,
- b) daß eine Abhängigkeit besteht zwischen der Resistenzlage des Implantationsortes (soil) und der Tumorangehrate,
- c) daß zwischen der Wachstumslatenz und der inokulierten Zellzahl keine Abhängigkeit besteht und
- d) daß die Tumorangehrate des weiteren direkt abhängt von der Virulenzlage (Malignität) des transplantierten Tumors.

JOHN und Mitarbeiter (105) erforschten die gleiche Frage, indem sie verschiedene Implantationsorte des Goldhamsters mit einem menschlichen Tumor testeten. Sie zeigten, daß lediglich in der Backentasche die Serientransplantation erfolgreich verlief, während bei der Intraperitoneal-, Subkutan- und Intramuskulärtransplantation die immunologische Antwort zu stark war. Der Unterschied entsprechender zirkulierender Antikörper lief mit diesen Beobachtungen parallel.

Da das Nervensystem ein Ort geringer Abwehrreaktion ist (siehe Nerventransplantation), eignet es sich gut als Transplantationsort.

SCHMIDT, GOLDENBERG und WITTE (34, 80) erforschten die TUMOR-WIRT / WIRT-TUMOR-Beziehung an intrazerebral transplantierten Tumoren. Heterolog transplantierte Tumoren zeigen im Gehirn perivasale Ansammlungen von Lymphozyten, aber keine lymphozytären Reaktionen am Tumor selbst (GOLDENBERG, et al, 34). Im Ventrikelsystem kann es zu entzündlichen Reaktionen mit folgendem Tumoruntergang kommen. In den meisten Fällen führt das intrazerebrale Tumorstadium innerhalb vier Wochen zum Tode des Wirtes.

SCHMIDT (80) beschreibt an der Hirninjektionsstelle Konglomerate knötchenförmiger Granulationen (Epitheloidzellen, Riesenzellen, Lymphozyten) und sieht diese tuberkuloiden Herde in Übereinstimmung mit REFVEM, WUKETICH und ROULET (in 80) als Ergebnis tumorspezifischer Abwehrreaktionen gegen das Transplantat an.

Da Hühnerembryos und foetale oder neonatale Säugetiere nicht in der Lage sind, Antikörper zu produzieren, gelten sie als privilegierte Transplantationsorte (MURPHY 1912), nachdem die Chorion-Allantoismembran des Hühnerembryos schon lange als Zuchtort für Bakterien und Viren benutzt wurde.

Es zeigte sich, daß besonders Tumoren, die in Ratten oder Hamster gezüchtet worden waren, mit größerem Erfolg in Hühnerembryonen weiterwachsen (SOMMERS, SULLIVAN, WARREN 90). Unter den transplantationsbegünstigten foetalen Tieren nimmt das Schaf eine Sonderstellung ein, neonatal wurden besonders Ratten (BULLOCK aus 3, FORSBERG 22, GHEORGHITU

aus 3, SENGE 83) und Hamster benutzt (ADAMS et al., 1). Während einerseits versucht wurde, durch Transplantation menschlicher Geschwülste in Affen (LEWIS und Mitarbeiter, 55) die genetische Kluft zwischen Tumordonator und Rezeptor zu überwinden und so die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, erscheint die Transplantation in niedere Tiere wie z.B. die Weinbergschnecke (GOLDENBERG, 30) eher von akademisch-wissenschaftlichem Interesse.

II. Wahl des Transplantationsmaterials

Die Wahl des zu transplantierenden Tumormaterials hängt von der Fragestellung jedes einzelnen Versuches ab.

Man sollte von drei prinzipiellen Gesichtspunkten ausgehen, unabhängig davon, ob eine möglichst hohe Angehrate angestrebt wird.

- 1) Dignität der Geschwulst (maligne,benigne,Primärtumor, Metastase)
- 2) Organzugehörigkeit (topische Zuordnung)
- 3) technische Verarbeitung des zu transplantierenden Materials

ad 1) Es ist oft geschrieben worden, daß die Transplantierbarkeit eines Tumors direkt abhängig ist vom Grad seiner Bösartigkeit, das heißt von der Fähigkeit, schnell und destruktiv zu wachsen und den Wirt in kurzer Zeit zu töten.

Diese Autoren gehen davon aus, daß die Zellen bösartiger Tumoren eine höhere Wachstumspotenz (Virulenz) besitzen, sowie ein hohes Maß an Autonomie aufweisen.

In der ASCHOFF-Vorlesung der Freiburger Medizinischen Ge-

sellschaft (3. 6. 1962) ging YOSHIDA (107) folgendermaßen auf diese Thesen ein:

" Die Tatsache, daß jeder Tumor seine eigene Transplantabilität hat, bedeutet, daß jeder Tumor seinen eigenen Verträglichkeitsbereich mit dem Wirt hat ... Ein Krebs ist desto virulenter, je schneller er wächst und den Wirt tötet, von dem er vertragen wird. Soweit es nur diese Tatsache betrifft, braucht man zwischen 'Virulenz' und 'Bösartigkeit' nicht zu unterscheiden ... Der Grad der Bösartigkeit aber ist ein sehr vages Konzept."

Einige Beispiele sollen dies aufzeigen:

- a) Ein Hauptkriterium der Bösartigkeit, die Eigenschaft der Metastasierung, fehlt bei heterotransplantierten Tumoren im allgemeinen völlig.
- b) Heterotransplantierte Tumoren werden im Laufe längerer Tierpassagen, dadurch daß Zellen von immer höherer Wachstumspotenz selektioniert werden, immer bösartiger.
(YOSHIDA, 107)
- c) Es gelingt durch spezielle Methoden der Immunsuppression auch benignes menschliches Gewebe (RIEDEL, KULT - Harnblasenpapillome, 75; SENGE und Mitarbeiter - Prostataadenomgewebe, 83; TOOLAN - Haut, aus 3) im Tier weiterzuzüchten.
- d) Malignität ist nicht mit schnellem Wachstum gleichzusetzen (AHLSTRÖM, 3), denn ein schnell wachsendes Tumortransplantat kann in Kürze der Regression anheimfallen, während ein langsamer wachsendes über eine lange Zeitspanne leben und schließlich den Wirt töten kann.

e) Durch Vergleich der relativen Zahl der in Mitose befindlichen Zellen kann man feststellen, daß es Tumoren gibt, die im Wirtstier schneller wachsen als im menschlichen Tumorspender (TOOLAN, 97).

Da es noch nicht gelungen ist, morphologische Kriterien für die Charakterisierung " transplantabel - nicht transplantabel " zu finden und eine unmittelbare Abhängigkeit zwischen Malignität und Heterotransplantierbarkeit eines Tumors offenbar nicht besteht, kann man den Sachverhalt nur folgendermaßen definieren:

Die Heterotransplantierbarkeit ist Ausdruck einer besonderen - bisher unbekannten - BIOLOGISCHEN QUALITÄT einiger Krebse, und hängt ab von der REAKTION DES WIRTSTIERES, die alle lokalen und generellen Abwehrmechanismen gegen fremdes Gewebe einschließt.

Die Praxis hat gezeigt, daß Malignome oft ohne intensive Wirtskonditionierung angehen (TOOLAN, 97). Außerdem konnten viele Autoren zeigen (z. B. KAUFMANN, LICHTENAUER, 50, 51; PATTERSON, 67, 68), daß die Transplantation metastatischer Knoten, verglichen mit der Transplantation deren Primärgeschwülste, höhere Angehraten erzielt. Dabei braucht der Vorzug der Metastase nicht im höheren Malignitätsgrad zu liegen. PATTERSON sieht den Vorzug der Metastase bei der Transplantation (v. a. Lymphknotenmetastasen) in folgenden drei Punkten:

1. Reinheit und Infektionsfreiheit des Materials
2. weitgehendes Fehlen von Nekrosen, vor allem
in der Peripherie
3. Zellreichtum und relativer Mangel an Stroma

ad 2) Die Frage, von welchen Organen oder Organsystemen Tumoren transplantiert werden sollen, wird immer abhängen von der Problemstellung des Versuches und der Möglichkeit, jederzeit brauchbares Material zu bekommen (z. B. gynäkol. OP, urolog. OP, allgem. Chirurgie).

So verwendeten KAUFMANN und LICHTENAUER (50, 51, 52, 56) vornehmlich Tumoren aus dem urologischen Operationsgut, GOLDENBERG, WITTE (30, 33, 34, 35, 36, 104) und LINDEN-SCHMIDT (58) Geschwülste aus dem gynäkologischen Bereich, während TOOLAN (96, 97, 98), PATTERSON (66, 67, 68), GREENE (39, 40) und SOMMERS (89, 90) generell alle verfügbaren Krebse transplantierten und auf diese Art und Weise Tumoren fanden, die besonders gut transplantierbar waren, und die auf Grund ihrer hohen Angehrate und ihres schnellen Wachstums über viele Generationen in Tierpassagen gezüchtet und unter Laboratorien in der ganzen Welt ausgetauscht wurden.

Die Verwendung von Tumormaterial aus dem blutbildenden System, z. B. die Transplantation menschlicher Lymphozyten eines Lymphosarkom-Patienten (ADAMS und Mitarbeiter, 1; ZLOTNICK und ROBINSON, 110) stellt eine Sonderform der Tumortransplantation dar.

ad 3) Während die qualitativen Unterschiede in den verschiedenen Ergebnissen (Wachstum, Passagierbarkeit, evtl. Metastasierung) vor allem abhängt von der individuellen Verschiedenheit jedes einzelnen Tumormaterials, sind die quantitativen Abweichungen (Angehraten) eher auf die unterschiedliche Handhabung des Transplantationsgutes und der Technik, sowie auf die Methode der Wirtskonditionierung zurückzuführen.

Die gebräuchlichste Inokulationsform ist die Stückesuspension. Zellaufschwemmungen oder die Transplantation solider Tumorstücke haben sich weniger bewährt. Die Stückesuspension hat den Vorteil, daß sich die Tumorstücke nach der Injektion in das Wirtsgewebe aus dem sie umgebenden Medium per diffusionem ernähren können bis die Vaskularisation vom Wirt her beginnt. Außerdem kann man durch Zugabe von Antibiotika mit dem Medium infektionshemmende Stoffe an das Tumorgewebe heranbringen. Ein Nachteil liegt in der langwierigen Herstellung der Stückesuspension, da das derbe Tumorgewebe oft nur schwer zu zerkleinern ist.

Die schlechten Ergebnisse bei der Verwendung von Zellaufschwemmungen liegen vielleicht daran, daß beim Trypsinieren oder Homogenisieren die Krebszellen geschädigt werden. Als Hauptnachteil bei der Implantation solider Tumorstücke hat sich die Tatsache herausgestellt, daß es nur sehr schwer möglich ist, atraumatisch zu arbeiten, und die das Implantat umgebenden Blutkoagula dessen Vaskularisation verhindern können.

III. Bedeutung und Methoden der Wirtskonditionierung

Das Wachstumsverhalten eines heterolog transplantierten Tumors ist abhängig von der Reaktion des Wirtsorganismus, in dem er wächst. Diese Reaktion besteht aus lokalen und generellen Abwehrmechanismen gegen "fremdes" Gewebe. Die Krebsabwehr ist sowohl auf den Gesamtorganismus, als auch auf ein bestimmtes Organsystem bezogen, oft sogar organotypisch.

Die größte Bedeutung kommt der organsystematischen Reaktion des immunologischen Systems zu, so daß man von I m m u n - Antwort, später sogar von I m m u n - Abwehr spricht.

Das Wachstum des Tumors, sei er transplantiert oder wachse er autochthon, ist abhängig von der Stärke der Immunreaktion (immunologic response), diese wiederum von der Antigenität der Krebszellen (s. Seite 9 - 11) und der Intaktheit des Immunsystems des Tumorträgers. Ist auf irgendeine Weise die Funktion des lymphatischen Systems gestört, d. h. besteht eine I m m u n s u p p r e s s i o n , so kommt es sowohl gehäuft zu spontanen Tumorbildungen, als auch zum schnelleren Wachstum bereits bestehender Neoplasien.

Beispiel: Bei einer Frau wurde wegen Nierenversagens die Transplantation einer makroskopisch gesunden Niere vorgenommen, von einer Spenderin, die an einem Plattenepithelkarzinom des Larynx verstorben war. Die Empfängerin wurde mit den bei solchen Organübertragungen üblichen immunsuppressiven Maßnahmen behandelt. Neun Monate nach der Trans-

plantation starb die Patientin an einem metastasierenden Tumor, der von der übertragenen Niere ausgegangen war und histologisch das gleiche Bild bot wie der Primärtumor der Spenderin. Offenbar müssen bei der Transplantation bereits "latente" Tumorzellen in der Niere vorhanden gewesen sein, die sich im Körper der Empfängerin deshalb gut vermehren konnten, weil deren Immunabwehr durch die immunsuppressive Therapie herabgesetzt war.

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind auf 1000 Transplantationen acht solcher Übertragungen humaner Tumoren auf menschliche Empfänger (Homotransplantation) bekannt (REIS, 74), und die Ergebnisse unterstreichen mit aller Deutlichkeit die Bedeutung, die der immunologischen Situation des Organismus und seinen Organen für das Tumorwachstum zukommt.

Außerdem wurden bis jetzt bei 37 organtransplantierten Patienten mit nachfolgender entsprechender Immunosuppression maligne Tumoren, 21 solide Geschwülste und 16 Tumoren des lymphoretikulären Systems beobachtet (REIS, 74). Für das gehäufte Auftreten von Lymphomen könnte die chronische Stimulation des lymphatischen Gewebes verantwortlich gemacht werden. Auch Erkrankungen mit erniedrigter immunologischer Abwehr (chron. Lymphadenose, Hypogammaglobulinämie, Agammaglobulinämie) geben ebenso wie der Zustand der induzierten Immunosuppression mit gehäuftem Auftreten maligner Tumoren einher.

Soll ein transplantierte Krebs im Tier weitergezüchtet werden, so kann man unter Umständen sein Wachstum durch teilweise oder totale Unterdrückung der immunologischen Antwort des Wirtes aufrechterhalten, indem man das Immunsystem oder Teilelemente davon vorübergehend oder für immer schädigt. Dieser Behandlung des Tumorträgers (Wirtskonditionierung = Vorbehandlung und/oder Nachbehandlung) liegen im Prinzip drei Methoden zu Grunde:

a) lokaler Effekt:

Unterdrückung der entzündlichen Bindegewebs-, Proliferations- und Fibroblastenreaktion am Implantationsort

b) generalisierter Effekt:

Unterdrückung der AK-Bildung (humorale Immunität) und der Lymphozytenreaktion (zelluläre Immunität)

c) Immuntoleranz:

Unterdrückung des Immunologischen Gedächtnisses

ad a) Ein Tumortransplantat wird nicht abgestoßen, wenn die "Stroma-Reaktion" (HOWES, 49) ausbleibt und das transplantierte Gewebe schnell vaskularisiert werden kann. Das posttransplantative Zellgeschehen zeigt folgenden Ablauf:

1. Aggregation polymorphkerniger Leukozyten um das transplantierte Gewebe und Infiltration; Beginn nach zwei Stunden;
2. proliferative Reaktion nach ca. 15 Stunden; Die Zellen werden größer, und die Kerne teilen sich amitotisch. Die proliferierten Zellen wandern in das Grenzgebiet (Wanderzellen) zwischen Wirtsgewebe und Transplantat.

3. nach ca. 25 Stunden wird das Stroma hyalin und degeneriert unter Umständen. Die Kapillaren des Transplantates sind noch reaktionslos, das Endothel zeigt bereits Degenerationerscheinungen.
4. Um das Transplantat herum entstehen Fibrinfasern; Spindelzellen penetrieren in das Transplantat.
5. Drei Tage nach der Inokulation ist der Grenzspalt obliteriert und die Wanderzellen zeigen reichlich Mitosen.

Die "Stroma-Reaktion" besteht aus mesenchymaler Proliferation. Die Stoffgruppe der K o r t i k o i d e ist dafür bekannt, diese Reaktion zu unterdrücken.

K o r t i s o n hemmt mesenchymale Reaktionen (antiphlogistische Wirkung). Es proliferieren keine neuen Kapillaren, es wird kein Retikulin abgeschieden, und die Fibroblasten scheinen gedämpft (antiproliferativer Effekt). Es folgt eine lokale Blutgefäßabdichtung.

Außerdem setzt Kortison die AK-Bildung herab (HAYES, 45). Kortison wird von vielen Autoren schon lange zur Wirtskonditionierung in der Tumortransplantation benutzt - dank der einfachen Handhabung und der relativ hohen Dosen, die im subtoxischen Bereich möglich sind. Die Ergebnisse sind von Fall zu Fall sehr unterschiedlich.

So konnten GREENE und WHITELEY (aus 3) 1952 erstmals große Wachstumsunterschiede zwischen kortisonbehandelten und unbehandelten heterotransplantierten Tumoren feststellen; es gelang ihnen jedoch noch kaum, alleine mit dieser Behandlung

Serientransplantationen durchzuführen.

Erst TOOLAN gelang es wenig später, durch serienmäßige Transplantation eine Reihe menschlicher Tumoren zu selektionieren, die nach Kortison serientransplantiert werden konnten, ja später sogar in unbehandelten Tieren weiterzuchtbar waren.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen berichteten TOBWIN 1954, HERBUT und KRAEMER 1955, LINDENSCHMIDT 1956, PATTERSON und CHUTE 1957, HOWES 1961, GOLDENBERG, WITTE und MÜLLER 1965, KAUFMANN und LICHTENAUER 1966 sowie 1969 KAUFMANN, KANESHIRO und ROUX über die Wirtskonditionierung mit Kortison.

Kortison wird meist als Azetat subkutan injiziert, sowohl 1 - 2 Tage vor der Transplantation (Initialdosis) und/oder in regelmäßigen Abständen nach der Transplantation (Erhaltungsdosis). Die Dosen liegen bei 30-60 mg Kortisonazetat pro kg Körpergewicht.

PATTERSON und CHUTE (67) berichten von der Verwendung einer Depotform (Cortisone-acetate pellets / cortogene - acetate), die bei subkutaner Implantation eines 50 mg Pellet eine ständige Dosis von 1 mg/ Tag ergibt.

Kortison wird entweder alleine gegeben oder mit immunsuppressiven Maßnahmen gekoppelt.

ad b) Jede Transplantatabstoßung hängt ab von der Funktionstüchtigkeit des Immunsystems. Ein funktionsfähiges Immunsystem liegt vor, wenn

1. Makrophagen und Zellen des Retikulums antigene Stoffe aufnehmen und verarbeiten (mesenchymale Reaktion), sowie
2. eine Weitergabe der AG-Information an das lymphatische Gewebe zustande kommt und
3. spezifische Antikörper gebildet werden (humorale Immunität).

Wird das AK-bildende Geschehen auf irgendeiner Stufe unterdrückt oder das lymphatische System geschädigt, so spricht man von *I m m u n s u p p r e s s i o n* oder im Falle des totalen Ausfalls von *I m m u n d e p r e s s i o n*.

Kortison wurde unter a) schon als Substanz genannt, welche die AK-Bildung unterdrücken kann. Des weiteren ist hier die Stoffgruppe der Zytostatika zu nennen. Dies sind Stoffe, die in spezifischer Weise die DNA/RNA - Synthese hemmen und so die Proliferationsfähigkeit der immunkompetenten Zellen unterdrücken. Besonders bewährt hat sich die Substanz Cyclophosphamid (Cytosan).

Die Methode beruht auf den Beobachtungen von HANEGAR u.a. (aus 51), die 1961 herausfanden, daß das B6G-Lymphosarkom in Wistar-Ratten nach Vorbehandlung der Tiere mit verschiedenen Mitteln vermehrt und schneller wächst. Wirksam sind Stickstoff-Lost-Derivate (Cytosan), Antibiotika wie Miracil-D und Actidion, sowie eine Kombination von Thio-guanin und Azaserin.

Viele Autoren glauben, daß bei derartig vorbehandelten Tieren das "Angehen" und beginnende Wachstum des Heterotransplantates erleichtert werde, z.B. KAUFMANN und LICHTHAUER (51) :

" Die Abwehrkraft der Tiere wird durch Cytoxan allein nur vorübergehend geschwächt. Kortison ist notwendig, um die Tiere in diesem toleranten Status zu erhalten! "

Die gewöhnliche Dosis liegt bei 60 mg Cytoxan pro kg Körpergewicht, 1 - 2 Tage vor der Transplantation intraperitoneal appliziert.

Bereits 1915 hat HECTOEN (46) in seinem Artikel " The influence of the X-ray on the production of antibodies " die direkte destruktive Wirkung der Röntgenbestrahlung auf Gewebe des lymphatischen und myeloischen Systems aufgezeigt: Zuerst würden Lymphknoten und Milz betroffen, dann die Lymphozyten des Thymus. Die Zellen würden durch Nekrose mit Kernfragmentation zugrunde gehen, und wenn die Röntgenbestrahlung langsam einsetze und der Prozeß schrittweise (fraktioniert) ablaufe, dann würde dies ohne merkliche Einschränkung des gesundheitlichen Allgemeinzustandes ablaufen. Das Ergebnis wäre eine Leukopenie mit AK-Mangelsyndrom. Am Ende stehe das Postbestrahlungssyndrom mit Zerfallskrankheit.

SCHMÄHL und STUTZ (79) erkannten eine direkte Abhängigkeit der Tumorangehrate von der Strahlendosis.

ESPLIN und Mitarbeiter (19) kombinierten die Röntgenbestrahlung mit der Adrenalektomie, WERDER und Mitarbeiter (100) mit der Kortisonbehandlung.

Die für die Transplantation vorgesehenen Tiere werden gewöhnlich mit einer Gesamtdosis von 600 - 800 r, - 3 bis 4 mal fraktioniert -, bezogen auf ca. 60 gr schwere Goldhamster ganzkörperbestrahlt.

SHERMAN und Mitarbeiter (85) haben 1963 auf die zentrale Rolle des Thymus für die Entwicklung der lymphoiden Organe sowie die Reifung der immunologischen Eigenschaften hingewiesen.

Sie konnten zeigen, daß die Thymektomie neugeborener Goldhamster mit einer fehlenden Entwicklung des lymphatischen Systems einhergeht. Es kommt zur verminderten Bildung humoraler Antikörper mit verzögerter Abstoßung heterologer Hauttransplantate. Männliche Tiere zeigen die Verfallskrankheit (wasting disease).

Die Veränderungen treten nur bei Tierarten auf, die bei der Geburt noch ohne ausgereiftes lymphatisches System sind. Bei diesen Tieren kann man also durch Thymektomie zu einem Zeitpunkt, wo der Thymus seine zentrale regulatorische Funktion in der Entwicklung der lymphoiden Organe noch nicht voll aufgenommen hat, eine Immunsuppression erreichen. Es wird dadurch die "kritische periphere lymphoide Masse" unterschritten. Diese ist definiert (ADNER und Mitarbeiter, 2) als das Volumen an lymphatischem Gewebe, das notwendig ist, um die immunologischen Funktionen auch bei fehlendem Thymus auszuüben.

Die Verfallskrankheit ist eine unabänderliche Nebenerscheinung und tritt umso früher auf, je jünger das Tier thymektomiert wird. Sie tritt nur bei männlichen Tieren auf, und da bei 44 % (SHERMAN, 85). Bei weiblichen Tieren läßt sich eine wasting disease nur durch zusätzliche Oophorektomie oder Testosterongabe auslösen (SHERMAN, 85). Es treten Veränderungen im roten und weißen Blutbild auf, die Milz

bleibt erheblich kleiner, es werden keine Lymphknoten und Peyersche Plaques gebildet.

Da der Thymus eine wichtige Rolle im Nukleoproteidstoffwechsel und in der DNA-Synthese spielt, könnte die Verfallskrankheit die mögliche Folge einer verminderten Proteinsynthese sein. Wahrscheinlich spielt die Infektion mit normalerweise nicht pathogener Darmflora bei Verlust der immunologischen Barriere mit eine Rolle.

Einige der typischen Erscheinungen der Verfallskrankheit treten auch nach Nahrungsmangel, Biotinmangel, bei Infektionen oder Spontantumor auf, sowie als Postbestrahlungssyndrom.

Die wasting disease ist beim Menschen mit dem Zustand der Alynphozytose oder Lymphozytrophthise zu vergleichen.

Ist es bereits zur vollen Ausbildung des lymphatischen Systems gekommen, so kann man unter Umständen durch Ektomie einzelner Komponenten eine relative Immunsuppression erzielen. Dies ist erfahrungsgemäß am einfachsten mit der Milz möglich. (GOLDENBERG und Mitarbeiter, 30, 35, 36; WITTE, 104; GERSHON und CARTER, 26; FERRER und MIHICH, 21)

SHERMAN legt den Zeitpunkt für die Splenektomie nach die achte Woche ,also in die adulte Phase des Goldhamsters, und beschreibt eine verminderte immunologische Reaktion (immune response) auf Maus-Hauttransplantate.

Seitdem Antilymphozytensera erfolgreich beim Menschen nach Organübertragungen zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion angewandt werden, haben viele Krebsforscher diese Idee aufgegriffen und ALS zur Immunsuppression transplantattumortragender Tiere benutzt.

1966 berichteten GRAY und Mitarbeiter (38) über Technik und Material zur Herstellung eines Anti-Maus - ALS unter Immunisation Neuseeländer Kaninchen.

Desweiteren haben sich BRENDDEL, PICHLMEYER, SENGE (83), GERSHON (27) und andere mit der Herstellung und Testung beschäftigt.

Abgesehen von dem hohen materiellen und zeitlichen Aufwand dürfte die Behandlung mit ALS eine der stärksten immunsuppressiven Effekte (Lymphopenie) bewirken. Entsprechend liegen auch die Tumorangehraten relativ hoch (SENGE - 45 % bei Ratten).

GERSHON und CARTER (26) zeigten, daß ALS auch die "konkomitante Immunität" zwischen Tumor und Tumorträger, welche durch das Ausbleiben von Metastasen zum Ausdruck kommt, unterdrückt. Sie behandelten acht Hamster mit ALS und erreichten durch Suppression der "konkomitanten Immunität" in fünf Fällen eine Metastasierung.

SENGE (83) erreichte durch eine einmalige Gabe von 0,5 ml ALS pro 100 gr Rattengewicht bei 150 - 200 gr schweren Tieren einen Abfall der Lymphozytenzahl auf 25 % des Ausgangswertes, nach 3-maliger Gabe an aufeinanderfolgenden Tagen auf 23 % (Minimum).

Zur Wirtskonditionierung für die Erlangung einer generellen Heterotransplantierbarkeit menschlicher Tumoren wird die Anwendung von Antilymphozytenserum in Zukunft die Methode der Wahl sein.

ad c) Der foetale Organismus verliert durch somatische Mutation seiner immunkompetenten Zellen die Möglichkeit, gegen seine individuelleigenen Antigene (Eigeneiweiß) entsprechende Antikörper zu bilden, d.h. er toleriert seine eigenen Determinanten.

Dieser Zustand des Nichtreagierens (immunologische Taubheit) auf antigenische Determinanten, die normalerweise Immunität bewirken, wird **p h y s i o l o g i s c h e**
I m m u n t o l e r a n z genannt.

Bringt man einen neugeborenen Organismus eine längere Zeit mit kleinsten Dosen fremder Determinanten in Berührung, so antworten die immunkompetenten Zellen nicht normal mit Immunität, sondern mit Toleranz. Der Organismus verliert die Fähigkeit, die fremden Determinanten als individualfremd zu erkennen. Dieser Zustand heißt **i n d u z i e r t e**
I m m u n t o l e r a n z.

Die Induktion der Immuntoleranz ist dazu geeignet, bei einem Wirtstier die Abstoßungsreaktion gegen Tumorgewebe zu unterdrücken. Voraussetzung ist, daß selbiges Tumormaterial, das anfangs zur Toleranzinduktion diente, später transplantiert wird. Dieser Umstand macht die Methode etwas aufwendig, da in der Zwischenzeit selbiges Material tiefgekühlt aufbewahrt werden muß. In wieweit es dabei seine Wachstumeigenschaften ändern kann, ist noch unbekannt.

Neuerdings wurde festgestellt, daß es Geschwülste gibt, besonders solche aus dem Dickdarmbereich, die in einer Anzahl von Determinanten übereinstimmen, so daß Induktionstumor und Transplantattumor nicht derselbe sein muß.

Trotzdem muß man diese Methode wegen ihrer labortechnischen Aufwendigkeit für die Wirtskonditionierung im größeren Stil als nicht uneingeschränkt praktikabel betrachten.

Außer den bisher genannten Möglichkeiten der Immunsuppression sind in der Literatur noch andere Methoden genannt, die für die Praxis keine große Bedeutung haben dürften, so z.B. die Desensibilisierung des Wirtstieres gegen Human-AG durch Freund's Adjuvans, Polyvinylpyrrolidon als RES-Blocker sowie Trypan-Blau zur Kombination bei der RES-Depression (HANDLER, DAVIS, SOMMERS, 43).

IV. Forschungsergebnisse und deren Diskussion

So reichhaltig die Angaben über die Heterotransplantation menschlicher Tumoren in der experimentellen Kanzerologie sind, so unterschiedlich sind die Ergebnisse über die Tumorangehraten.

Man ist sich allgemein einig, daß neben einer Auswahl günstiger, das heißt schnell proliferierender Tumoren und immunologisch günstiger Implantationsorte die Wirtskonditionierung zur Erzielung einer Immunsuppression unumgänglich ist. Aber Technik, Transplantationsmaterial und Beurteilungskriterien weichen in den einzelnen Fällen so sehr voneinander ab, daß eine Reproduzierbarkeit der Beobachtungen kaum möglich ist.

Hier einige Beispiele:

GOLDENBERG und Mitarbeiter (36) arbeiteten mit einem papillären Ovarial- Ca. Der Tumor war alle drei bis vier Tage weitertransplantierbar und sie erreichten 40 Passagen. Der Tumor wuchs später auch ohne Kortisonbehandlung; eine genaue Angehrate ist nicht angegeben.

KAUFMANN und LICHTENAUER (51) beschrieben die genaue Technik der Tumorzubereitung und Transplantation. Sie gaben eine Methode der Tumormessung an und beschrieben die Phasen des Wachstums (Wachstumskurve und Gewichtskurve). Es wurden neun Tumoren verpflanzt, zu 80 % wurde der Tumor "angenommen" und die Tiere wurden mit Cytoxan und Kortison kombiniert behandelt.

LINDENSCHMIDT (58) transplantierte ca. 30 Tumoren aus dem gynäkologischen Operationsgut und erzielte 20 % positive Resultate.

PATTERSON (67) transplantierte 143 verschiedene Tumoren in Hamster-Backentaschen. 120 Tumoren wurden sofort wieder abgestoßen, nur 10 konnten weitertransplantiert werden.

SENGE und Mitarbeiter (83) benutzten neonatale Ratten als Wirtstiere, behandelten mit ALS und fanden bei nur 15 % der Tiere vitales proliferierendes Tumorgewebe.

SOMMERS und Mitarbeiter (89) überpflanzten 75 Geschwülste auf Ratten und 65 Tumoren in die Hamster-Backentasche. Bei den Ratten war die Angehrate 53 %, bei den Hamstern 46 %.

WITTE und Mitarbeiter (104) arbeiteten mit einem Ovarial-Ca. Sie beurteilten makroskopisch die mittlere Tumorgroße. Angehrate in der 1. Generation = 50 - 86 %, in der folgenden Generation 90 %

TOOLAN, YOHN und GOLDENBERG (30, 35) transplantierten unabhängig voneinander Standard-Tumorstämme (H AD Nr. 1; GW 39; GW 77) und erzielten teils unbegrenzte Serienpassagen (YOHN bis zur 60. Generation ohne Wirtsbehandlung).

Die Kriterien der Beurteilung des Tumoranganges und der Erstellung einer prozentualen Angehrate sind bei den einzelnen Autoren verschieden.

Als Kriterien einer erfolgreichen Tumortransplantation werden genannt:

- 1) makroskopische Beurteilung bzw. Messung des Tumorzuwachses
- 2) Vaskularisation des Tumors
- 3) Retransplantierbarkeit (serienmäßige Passagierung)
- 4) mikroskopisch-histologische Untersuchung

Bei der Histologie wird unterschieden:

- a) Tumorgewebe mit regressiven Veränderungen
- b) Tumorgewebe ohne regressive Veränderungen,
Vaskularisation
- c) Tumorgewebe in hochvitaler Phase mit Mitosen

Bei der Erstellung einer prozentualen Tumor-Angehrate gibt es folgende Möglichkeiten:

- 1) es wird ein Tumor verpflanzt auf eine Anzahl von Tieren mit mehreren Behandlungsgruppen, und es wird die Zahl der Tiere mit überlebtem Tumor in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der Tiere mit transplantiertem Tumor.

Zum Beispiel: Ca I wird auf 250 Tiere transplantiert; bei 50 Tieren zeigt sich nach einer bestimmten Zeit Tumorwachstum.

$50 : 250 = 1/5$ - d. h. die Tumorangehrate beträgt 20 %

- 2) es werden mehrere Tumoren verpflanzt auf eine Anzahl von Tieren in unterschiedlicher Gruppenzahl.
Man kann dann

a: die Zahl der verschiedenen Tumoren, die in mindestens einem Tier gewachsen sind, in Beziehung setzen zu der Gesamtzahl der verschiedenen Tumoren, die überhaupt transplantiert worden sind.

b: in der Gruppe der Tiere, die den gleichen Tumor transplantiert bekamen, die Zahl der Tiere, in denen der Tumor gewachsen ist, in Beziehung setzen zu der Gesamtzahl der Tiere in dieser Gruppe.

z.B.: ad a) Ca I, Ca II, Ca III, Ca IV werden auf insgesamt 250 Tiere verpflanzt. Nur Ca I wächst überhaupt, und zwar in 3 von 60 Tieren dieser Gruppe.

1 Tumor von 4 wuchs, d. h. $1/4 = 25 \%$

ad b) Ca I hatte in seiner Gruppe eine Angehrate von 3 : 60, d. h. $1/20 = 5 \%$

3) es wird eine Anzahl von Tumoren auf jeweils die gleiche Anzahl von Tieren (in einer Gruppe Untergruppen mit verschiedenen Wirtskonditionierungen) verpflanzt. Man kann dann eine Angehrate erstellen

- a) siehe unter 2)
- b) siehe unter 2)
- c) für Tumoren getrennt oder gemeinsam in einer Untergruppe. Z. B. in der Untergruppe B wuchsen das Ca I in 3 von 10 Tieren, das Ca II in 5 von 10 Tieren, das Ca III in keinem der 10 Tiere.

In der Untergruppe B gingen also 2 von 3 Tumoren an = 66,66 %;
von den 30 Tieren der B-Untergruppe zeigten 8 Tiere einen angegangenen Tumor, d. h. 26 %.

Forschungsergebnisse zu diesem Thema haben nur dann einen Informationswert und geben nur dann Ausdruck vom wahren Sachverhalt, wenn man die Frage nach dem Tumorangang mikroskopisch-histologisch beantwortet und die Kriterien zur Erstellung der prozentualen Angehrate nennt.

0) E I G E N E V E R S U C H E

I. Material und Methode

Um zu untersuchen, inwieweit die Methode der Wirtskonditionierung das Angehen eines heterolog transplantierten humanen Tumors beeinflusst, und welche der genannten Behandlungsarten oder Kombinationen den größten Effekt erzielen, wurde die Überpflanzung maligner menschlicher Geschwülste in die Backentasche des Goldhamsters versucht. Dabei wurde von der Frage ausgegangen, ob eine suffiziente immunsuppressive Behandlung alleine genügt, um humane Tumoren im tierischen Organismus w a c h s e n z u lassen, oder ob über das bloße Ü b e r l e b e n des Tumors hinaus die biologische Qualität der Transplantabilität jeder einzelnen Geschwulst ausschlaggebender ist. Gestützt auf die Ergebnisse von TOOLAN und GOLDENBERG wurde von vornherein die Meinung vertreten, daß es mit keiner immunsuppressiven Wirtsbehandlung möglich sein würde, ein generelles, systematisches Wachstum jeder beliebigen menschlichen Geschwulst im Tier zu erzielen. Dies aber sollte das Postulat der Zukunft sein!

1) Versuchstiere

Als Wirtstiere wurden Syrische Goldhamster (*mesocricetus auratus*) beiderlei Geschlechtes verwendet. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 50 und 70 gr, was einem Alter von etwa acht Wochen entspricht.

Die Goldhamster wurden vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Zeist / Holland bezogen.

Die Haltung erfolgte zu zweit in Käfigen der Größe 45 cm x 30 cm x 20 cm; zur Ernährung wurde Altromin-Trockenfutter und Wasser ad libitum gegeben.

2) Tumoren

An Transplantationsmaterial kamen Operationspräparate primärer menschlicher Malignome zur Anwendung (urolog. und chirurg. OP unserer Klinik).

Es wurden überpflanzt 6 Tumoren des Dickdarm, 3 urologische Geschwülste und 1 Brustkrebs.

Im einzelnen handelte es sich um :

4	Adenokarzinome des Rektum	(RK ₁₋₄)
2	Adenokarzinome des Sigma	(SK 1,2)
1	hypernephroides Nierenkarzinom	(NK)
1	Plattenepithelkarzinom der Blase	(BK)
1	Karzinom der Prostata	(PK)
1	Mammakarzinom	(MK)

II. Technik

1) Gewebebehandlung

Das Tumormaterial wurde aus dem Operationspräparat entnommen und in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen. Dann wurde daraus unter sterilen Kautelen in einer Petrischale unter Zusatz von BASAL MEDIUM EAGLE mit einer Schere eine Stückesuspension hergestellt. Meist lag die Zeitspanne zwischen Entnahme des Tumorgewebes

und seiner Verarbeitung und Transplantation unter zwei Stunden; in zwei Fällen wurde das Gewebe über 3 1/2 Stunden im Medium im Kühlschrank aufbewahrt. Das Tumormaterial wurde solange zerkleinert, bis es durch eine Blutentnahmekanüle leicht in eine Injektions-spritze aufgezogen werden konnte.

2) Transplantation

Während der Prozedur der Transplantation waren die Goldhamster narkotisiert, was im Ätherdampftopf geschah. Mit dem linken Zeigefinger wurde die rechte Backentasche des Hamsters hervorgestülpt und das Tier in dieser Stellung gehalten. Mit einem Alkoholtupfer wurde die gesamte Schleimhaut der Backentasche gereinigt. Dann wurde unter die Mukosa eine Quaddel von 0,5 ml Tumorstückesuspension injiziert. Nach Reposition der evertierten Backentasche wurden die Tiere bis zum Aufwachen getrennt gehalten.

1. Foto: evertierte Backentasche, Zustand nach Transplantation



3) Wirtskonditionierung

Um einen Vergleich in der Wirksamkeit der fünf immunsuppressiven Behandlungen ausführen zu können, wurden die Tumoren Hamstern in 6 Gruppen mit je 4 Tieren überpflanzt.

Die 6 Gruppen unterschieden sich durch folgende Behandlungen:

Gruppe I erhielt keine Vorbehandlung. Am Tage der Transplantation und danach 2 mal wöchentlich erhielten die Tiere je 6 mg Kortison (Solu-Decortin H / MERCK) subcutan injiziert. Diese Kortisonbehandlung wurde außerdem bei allen Tieren der Gruppen II - V durchgeführt.

Gruppe II erhielt an den letzten beiden Tagen vor der Transplantation 2 mal 3 mg Cytosan (Endoxan/ASTA) intraperitoneal injiziert. Kortisonbehandlung siehe oben!

Gruppe III erhielt 2 - 3 Tage vor der Überpflanzung eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung von 300 - 400 r in 2 - 3 Fraktionen. Die Bestrahlungsdaten waren: 1 mm Kupferfilter, 250 kV, 15 mA und 45 cm Abstand. Kortisonbehandlung siehe oben!

Gruppe IV wurde 1 - 2 Tage vor der Transplantation splenektomiert (Nembutal-Narkose, 2 ml i.p. pro kg. Gew.). Kortisonbehandlung siehe oben!

Gruppe V erhielt die Kombination der Behandlungen der Gruppen III und IV, also Bestrahlung und Splenektomie.

Gruppe VI diente als unbehandelte Kontrollgruppe.

Tabelle 1: Charakteristika der 6 Behandlungsgruppen

Behandlungs- gruppe	Tier- zahl pro Tumor	immunsuppressive Behandlung	
		vor d. Transpl.	nach d. Transpl.
I	4	keine	Kortison, 100 mg / kgG
II	4	Cytosan 50 mg / kgG	Kortison, 100 mg / kgG
III	4	Bestrahlung 300 - 400 r	Kortison, 100 mg / kgG
IV	4	Splenektomie	Kortison, 100 mg / kgG
V	4	Bestrahlung + Splenektomie 300 - 400 r	Kortison, 100 mg / kgG
VI	4	keine	keine

4) Postoperative Behandlung

Nach überpflanzter Geschwulst wurden die Tiere zweimal wöchentlich im Ätherdampftopf narkotisiert und nach Her-
vorstülpen der Backentasche der Tumor inspiziert.

In gleichem Arbeitsgang erhielten die entsprechenden Tiere ihre Kortisoninjektion. Außerdem wurde jedesmal das Körpergewicht bestimmt, um eine Aussage über das Allgemeinbefinden der Tiere machen zu können.

Die Tiere, die innerhalb der ersten 3 Wochen spontan verendeten, wurden obduziert und der eventuelle Tumorrest reseziert. Ebenfalls obduziert wurden Tiere, deren Tumor nach außen durchgebrochen war.

Über die bei der regelmäßigen Inspektion gewonnenen Ergebnisse über Form, Größe, Farbe und Vaskularisation des verbliebenen Tumorrestes wurde Protokoll geführt.

5) Exstirpation

Am 21. Tag nach der Transplantation des Tumors wurde der in der Backentasche noch nachweisbare Rest Gewebes reseziert und in Formalin fixiert. Die Wundstelle wurde vernäht und die Tiere noch weiter beobachtet.

6) Histologische Untersuchung

Von den Geweberesten wurde je ein 5-facher Stufenschnitt in HE - und v.GIESON- Färbung angefertigt.

II. Statistisches Verfahren

- 1) Zur Prüfung der beobachteten Häufigkeitsunterschiede auf Signifikanz wurde der χ^2 - Test angewandt (KOLLER 1969, PFANZAGL 1966). Erreicht oder übersteigt der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der

Unterschied als statistisch gesichert. Ist der berechnete Prüfwert kleiner als der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % tabellierte, so gilt der anhand des Beobachtungsumfanges aufgetretene Unterschied als vermutlich zufällig bedingt und sachlich nicht vorhanden. Ist der Prüfwert gleich oder größer als der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % tabellierte Grenzwert, aber kleiner als der 1 % Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig.

- 2) Mittelwert, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes werden nach folgenden Formeln berechnet (Tischcomputer PROGRAMMA 101):

a) Mittelwert $(\bar{x}) = 1/n \cdot \sum_{i=1}^n x_i$

b) Standardabweichung (s) =
$$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n-1}}$$

c) Standardfehler des Mittelwertes $(s_{\bar{x}}) = \frac{s}{\sqrt{n}}$

IV. Ergebnisse

Es wurden 10 verschiedene Tumoren in 6 Behandlungsgruppen bei gleichbleibender Gruppenstärke von je 4 Tieren auf insgesamt 240 Syrische Goldhamster verpflanzt.

1) Sterblichkeitsquote bis zum 21. Beobachtungstag

Vor dem 21. Tage starben 46 Tiere; das entspricht einer Todesrate von 19,2 %.

Der Einfluß der Wirtskonditionierung auf die Todesrate

zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Einfluß der immunsuppressiven Behandlung
auf die Sterblichkeitsziffer bis zum 21.
Beobachtungstag

Vorbehand- lungsgruppe	überlebte Tiere bis zum 21. Tage	gestorbene Tiere bis zum 21. Tage	Gesamt- zahl
I. Kortison	34	6	40
II. Kortison und Endoxan	31	9	40
III. Kortison und Bestrahlung	28	12	40
IV. Kortison und Splenektomie	33	7	40
V. Kortison, Splen- ektomie und Bestrahlung	31	9	40
VI. unbehandelte Kontrollgruppe	37	3	40
Gesamt-Zahl	194	46	240

Die Überprüfung mit dem χ^2 - Test ergibt, daß sich anhand des Beobachtungsumfanges ein Unterschied in der Todesrate in Abhängigkeit von der Behandlung nicht sichern läßt ($\chi^2 = 6,174$, bei d. f. = 5)

2) Gewichtsverhalten

Betrachtet man die Gewichts differenzen an den 6 Wägeterminen (3., 6., 9., 12., 15., 18. Tag), so stellt man fest, daß von den 194 Tieren, die noch am 21. Tage lebten

24 Goldhamster ihr Gewicht gehalten (= 12,4 %)

153 Goldhamster an Gewicht zugenommen (= 78,9 %)

17 Goldhamster an Gewicht abgenommen (= 8,7 %)

haben.

Von den 46 gestorbenen Tieren hatten

4 Goldhamster ihr Gewicht gehalten (= 9,0 %)

42 Goldhamster an Gewicht abgenommen (= 91,0 %)

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte und die Standardfehler der Mittelwerte der Gewichts differenzen, gebildet aus dem Gewicht pro Tier zum Zeitpunkt t_1 - Gewicht zum Zeitpunkt t_0 pro Gruppe und Wägezeitpunkt aufgeführt und in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3: Einfluß verschiedener immunsuppressiver Behandlungen auf das Gewichtsverhalten der Tiere innerhalb der ersten 18 Tage nach der Tumortransplantation.

Behandlungsgruppe	Gruppengröße (n), Mittelwert ($\bar{x}$), und Standardfehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) der Gewichts differenzen - Gewicht zum Zeitpunkt t_0 - Gewicht zum Zeitpunkt t_1 - am Tag nach der Transplantation																	
	<u>3. Tag</u>			<u>6. Tag</u>			<u>9. Tag</u>			<u>12. Tag</u>			<u>15. Tag</u>			<u>18. Tag</u>		
	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
I.	40	0,2	0,5	40	0,5	0,7	38	1,4	0,9	35	2,9	1,1	35	4,0	1,1	34	5,0	1,3
II.	40	0,1	0,6	39	0,6	0,7	39	0,5	0,8	34	1,4	1,0	31	3,6	0,9	31	4,8	1,0
III.	40	-1,0	0,5	36	-0,2	0,8	33	1,2	0,9	31	2,3	0,8	29	3,9	0,8	29	4,7	1,0
IV.	40	0,2	0,7	39	0,4	0,8	36	1,3	1,0	35	4,3	1,0	34	4,6	1,0	33	6,0	1,2
V.	40	0,8	0,7	38	0,6	0,9	31	3,0	0,7	31	4,2	0,7	31	7,0	0,7	31	8,5	0,8
VI.	40	2,2	0,8	40	2,1	1,0	37	4,1	0,8	37	6,4	0,8	37	7,6	0,8	37	9,1	1,0

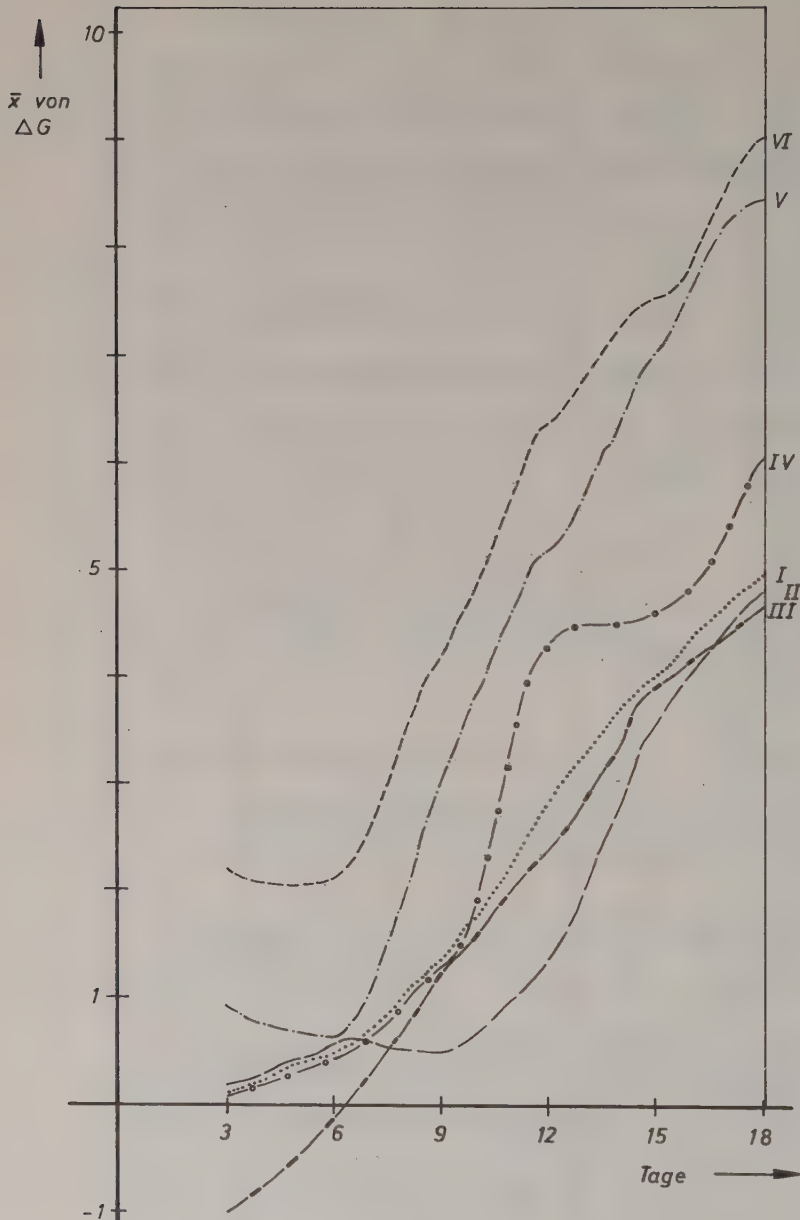


Abbildung 1: Mittelwert ($\bar{x}$) von ΔG für die Behandlungs-Gruppen I-VI bis 18. Tag

3) Spontane Tumorresorptionen

Es hat sich gezeigt, daß bei einer Anzahl von Tieren innerhalb der ersten Hälfte der Beobachtungszeit die injizierte Tumorstückesuspension total resorbiert wurde, so daß in der Backentasche nichts mehr nachweisbar war. Auch konnte beobachtet werden, daß bereits gebildete solide Knötchen völlig resorbiert wurden.

Diese Tumoren wurden als nicht angegangen betrachtet und die Behandlung abgebrochen.

Tabelle 4 zeigt die Rate der Spontanresorptionen in Abhängigkeit von der Wirtskonditionierung und der Tumorart. Dabei wurden auf Grund ihrer Herkunft und Morphologie die 4 Rektumkarzinome und die 2 Sigma-karzinome (bei allen 6 Tumoren handelte es sich um Adenokarzinome) zu einer einheitlichen Gruppe DK = Dickdarmkarzinome zusammengefaßt.

Im einzelnen bedeuten in den Tabellen 4 - 9:

Tumorart:

DK = 4 Rektum - Ca + 2 Sigma-Ca
NK = 1 Nieren - Ca
PK = 1 Prostata - Ca
BK = 1 Blasen - Ca
MK = 1 Mamma - Ca

Gruppen der Wirtskonditionierung:

- I. Kortison
- II. Kortison und Endoxan
- III. Kortison und Ganzkörperbestrahlung
- IV. Kortison und Splenektomie
- V. Kortison, Splenektomie und Ganzkörperbestrahlung
- VI. unbehandelte Kontrollgruppe

Tabelle 4: Spontane Tumorresorption innerhalb der
ersten 12 Tage gegliedert nach Behandlungsgruppen
und Tumorart

a/b Zähler: Zahl der Resorptionen

Nenner: Zahl der inokulierten Tiere

Tumor- art	B e h a n d l u n g s g r u p p e n						GESAMT- ZAHL
	I	II	III	IV	V	VI	
DK	5/24	2/24	0/24	0/24	4/24	17/24	28/144
NK	2/4	0/4	2/4	1/4	0/4	3/4	8/24
PK	3/4	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	6/24
BK	3/4	3/4	2/4	1/4	0/4	3/4	12/24
MK	4/4	3/4	2/4	1/4	0/4	4/4	14/24
GESAMT- ZAHL	17/40	8/40	6/40	3/40	5/40	29/40	68/240

Tabelle 5: Beobachtete Resorptionen von Tumoren
und Erwartungswerte bei Gültigkeit der
Gleichverteilung bei unterschiedlichen
Tumorarten ohne Berücksichtigung der
Behandlung

Tumor- art	A n z a h l d e r T u m o r e n				ins- gesamt
	resorbiert		nicht resorbiert		
	bis 12. Tag		bis 12. Tag		
	beobachtete	erwartete	beobachtete	erwartete	
DK	28	40	116	104	144
NK	8	7	16	17	24
PK	6	7	18	17	24
BK	12	7	12	17	24
MK	14	7	10	17	24
ins- gesamt	68	68	172	172	240

Betrachtet man die Resorptionsrate ohne Berücksichtigung der Behandlungsgruppen (Tab. 5), so fällt auf, daß bei BK und MK gut die Hälfte der Tumoren resorbiert wurde, während es bei den anderen Tumoren nur etwa $1/4$ waren. Prüft man diese Häufigkeitsverteilung mittels χ^2 - Test, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (berechnetes $\chi^2 = 22,22$).

Tabelle 6: Beobachtete Resorptionen von Tumoren und Erwartungswerte bei Gültigkeit der Gleichverteilung bei unterschiedlicher immunsuppressiver Behandlung ohne Berücksichtigung der Tumorarten.

Behand- lungs- gruppe	A n z a h l d e r T u m o r e n				ins- gesamt
	resorbiert		nicht resorbiert		
	bis 12. Tag		bis 12. Tag		
	beobachtete	erwartete	beobachtete	erwartete	
I	17	11	23	29	40
II	8	11	32	29	40
III	6	11	34	29	40
IV	3	11	37	29	40
V	5	11	35	29	40
VI	29	11	11	29	40
insge- samt	68		172		240

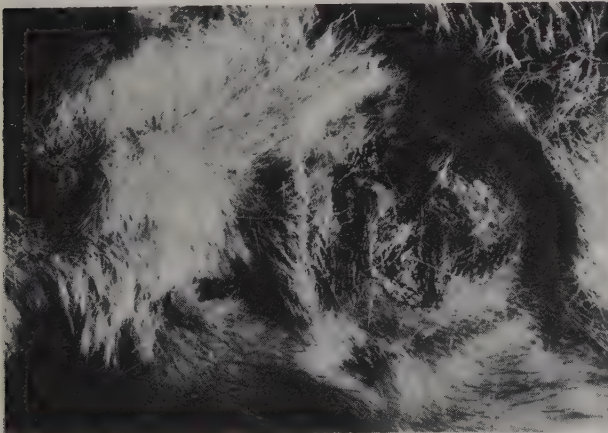
Betrachtet man die Resorptionsrate für die Behandlungsgruppen ohne Berücksichtigung der Tumorart (Tabelle 6), so fällt auf, daß bei der Behandlungsgruppe I und VI eine bedeutend höhere Resorptionsrate vorliegt, als bei den Gruppen II - V. Auch hier ergibt der χ^2 - Test mit 60,74 eine

Inhomogenität in der Häufigkeitsverteilung.

4) Tumordurchbrüche

In insgesamt 10 Fällen konnte im letzten Drittel der Beobachtungszeit festgestellt werden, daß Tumoren, die anfangs bis oft Kirschgröße an Umfang zugenommen hatten, plötzlich durch das Backentaschengewebe nach außen durchbrachen. An der äußeren Halsseite der Tiere bildete sich eine Wundplatte, die nach 2 - 5 Tagen vollständig abheilte. Im Inneren der Backentasche war zu diesem Zeitpunkt meist kein Tumorgewebe mehr nachweisbar.

Eine Obduktion der Tiere mit Tumordurchbruch zeigte keine Kriterien, die auf eine Metastasierung hätten schließen können.



2. Foto: Tumordurchbruch - Wundplatte an der Halsseite

Tabelle 7: Zahl der Tumordurchbrüche im letzten Drittel der Beobachtungszeit, gegliedert nach Behandlungsgruppe und Tumorart.

Tumor- art	B e h a n d l u n g s g r u p p e n						GESAMT- ZAHL
	I	II	III	IV	V	VI	
DK	0/19	1/22	1/24	3/24	1/20	0/7	6/116
NK	0/2	0/4	0/2	0/3	0/4	0/1	0/16
PK	0/1	0/4	0/4	1/4	1/3	0/2	2/18
BK	0/1	0/1	0/2	1/3	0/4	0/1	1/12
MK	0/0	0/1	1/2	0/3	0/4	0/0	1/10
GESAMT- ZAHL	0/23	1/32	2/34	5/37	2/35	0/11	10/172

a/b Zähler: Zahl der Tiere mit Tumordurchbruch

Nenner: Zahl der Tiere, bei denen der Tumor nicht resorbiert wurde.

Betrachtet man die Randsummen der Tumordurchbrüche ohne Berücksichtigung der Behandlungsgruppen, so läßt sich kein auffälliger Häufigkeitsunterschied nachweisen. Betrachtet man die Durchbruchsrates gegliedert nach Behandlungsgruppe (unabhängig von der Tumorart), so fällt auf, daß 5 von 10 Tumoren, die nach außen durchgebrochen waren, auf Behandlungsgruppe IV fallen. Auch dieser Häufigkeitsunterschied läßt sich anhand des Beobachtungsumfanges nicht sichern. ($\chi^2 = 6,5$ bei d. f. = 5)

Hätte man von vornherein eine Klassifikation derart durchgeführt, daß man die Behandlungsgruppe IV gegen alle anderen verglichen hätte, so käme man auf die in Tabelle 8 gegebene Zusammenstellung.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Durchbruchraten und Erwartungswerte in Gruppe IV gegenüber allen anderen Behandlungsgruppen

Gruppen	Tumordurchbruch ja		Tumordurchbruch nein		ins- gesamt
	beobachtet	erwartet	beobachtet	erwartet	
IV	5	2	32	35	37
I, II, III, IV, V	5	8	130	127	135
ins- gesamt	10		162		172

Hier ergibt sich mit dem χ^2 - Wert 5,1 (d.f. = 1) ein auffällig großes, jedoch kein signifikantes χ^2 .

5) Histologische Auswertung

Nach 21 Tagen konnten bei 132 Tieren Gewebe reseziert und histologisch untersucht werden (132 : 240 = 55 %).

- a) In 117 Fällen konnte nur noch ein Reaktionsprodukt der Tumorabstoßung nachgewiesen werden. Die Abstoßung präsentierte sich histologisch

53 mal in abszedierender Form,

64 mal in granulombildender Form.

(siehe auch Fotos Seite 64 - 67)

In beiden Fällen konnte makroskopischerseits durch die Farbe des Tumors nur mit Einschränkung auf das Ergebnis Krebsgewebe oder Abszeß geschlossen werden.

- b) In 15 Fällen 4 verschiedener Tumoren konnte echtes Tumorgewebe - teils voll vital, teils mit beginnenden regressiven Veränderungen - reseziert werden.

(15 : 240 = 6,3 %)

- c) Die Tumorangehrate beträgt demnach:

Bezogen auf die Tumorzahl

Zahl der Tumoren	Anzahl der angegangenen Tumoren		
	absolut	relativ	95 % Vertrauensgrenzen für Angehrate
10	4	40 %	8 % - 81 %

Bezogen auf die Gesamtzahl der Versuchstiere

Zahl der Tiere insgesamt	Anzahl der Tiere mit angegangenem Tumor		
	absolut	relativ	95 % Vertrauensgrenzen für Angehrate
240	15	6,3 %	3 % - 11 %

Der Tumorangang im Bezug auf immunsuppressive Behandlung und Tumorart zeigt Tabelle 9

Tabelle 9: Abhängigkeit des Tumorwachstums (a/)
 von der Wirtskonditionierung und der Tumorart,
 bezogen auf die Gesamtzahl histologischer
 Präparate (/b)

Tumor	Behandlungsgruppen						Gesamt- zahl	Vertrauens- intervall in % ($\alpha=0,05$)
	I	II	III	IV	V	VI		
RK ₁	0/3	0/2	1/2	1/2	1/3	0/4	3/16	4 - 46
RK ₂	0/3	0/2	0/2	0/1	0/3	0/2	0/13	0 - 25
NK	0/2	0/3	0/3	0/2	0/2	0/3	0/15	0 - 22
RK ₃	0/3	0/3	0/4	0/2	0/3	0/3	0/18	0 - 19
PK	0/1	0/3	0/2	0/3	0/1	0/1	0/11	0 - 29
SK ₁	1/3	0/2	1/4	1/3	1/1	0/4	4/17	7 - 50
SK ₂	0/2	0/2	0/4	0/2	0/2	0/2	0/14	0 - 23
RK ₄	1/3	1/1	1/3	1/2	1/3	0/3	5/15	12 - 62
MK	0/1	0/4	1/3	1/2	0/1	1/2	3/13	5 - 54
Gesamtzahl	2/21	1/22	4/27	4/19	3/19	1/24	15/132	- - -
Vertrauens- intervall in % ($\alpha=0,05$)	1-31	0-23	4-34	6-46	3-40	0-21	- -	- -

Das Blasenkarzinom (BK) bleibt in der Tabelle unberücksichtigt, da bei keinem der Versuchstiere nach der Beobachtungszeit Gewebe aus der Backentasche entnommen werden konnte. ($a/b = \frac{0}{0}$)

Entnommenes Gewebe nach Fixation und Paraffineinbettung in 7 μ dicken Stufenschnitten - Färbung mit HE und nach v. GIESON.

Mikroskopisch erkennt man zwei verschiedene Reaktionsweisen:

In einem Teil der Präparate sieht man eine diffuse Durchsetzung mit Fibroblasten, Fibrozyten und Plasmazellen, sowie eine gleichmäßig über das ganze Präparat verteilte Bindegewebsneubildung. Diese ist besonders in der v. GIESON - Färbung deutlich erkennbar (5. Foto Seite 65). An manchen Stellen sieht man mehrkernige Riesenzellen, deren Kerne an der Peripherie immer hufeisenförmig angeordnet sind (6. Foto Seite 66). An anderen Stellen sieht man Ansammlungen von Zellen mit einem wasserklaren Plasma, die als Schaumzellen gedeutet werden können. Es handelt sich um das Bild einer fibrosierenden, narbenbildenden Entzündung (Granulombildung).

In anderen Präparaten erkennt man eine zentrale homogene strukturlose eosinophile Anfärbung, die an der Peripherie von einem zellreichen Rand begrenzt wird. Dieser Rand besteht schichtweise

aus Granulozyten, Lymphozyten, sowie peripheren Fibrozyten und Plasmazellen. An manchen Stellen dieser eosinophilen Masse erkennt man dunkelblaue Flecke, die Kalkeinlagerungen entsprechen könnten.

Es handelt sich um das Bild einer abszedierenden Entzündung mit leukozytären Randreaktionen.

(7. Foto Seite 67)

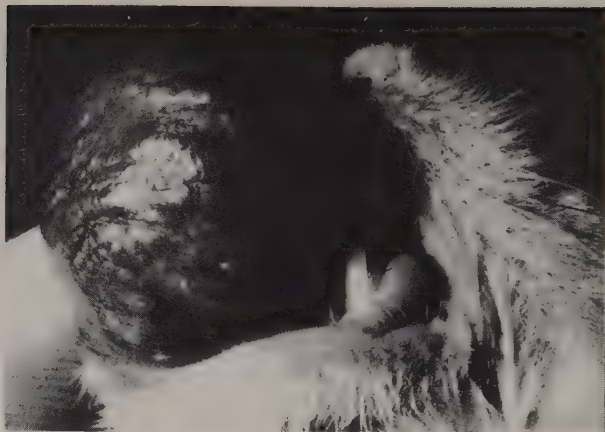


Foto 3: Granulombildung eines Rektumkarzinoms
am 21. Tag nach Transplantation



Foto 4: Abszeßbildung eines Sigmakarzinoms am
21. Tag nach Transplantation

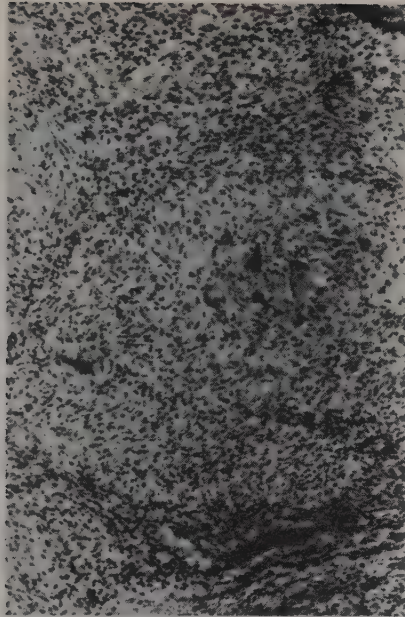


Foto 5: fibrosierende, narbenbildende Ent-
zündung (Granulombildung)

Formalinfixation

HE - Färbung

Vergrößerung 25 x 10

Leitz - Photomikroskop Orthomat

zellreiches Granulationsgewebe;

Durchsetzung mit Fibroblasten, Fibrozyten und Plasma-
zellen sowie beginnende Bindegewebsneubildung;

im Zentrum des Präparates mehrkernige Riesenzellen.

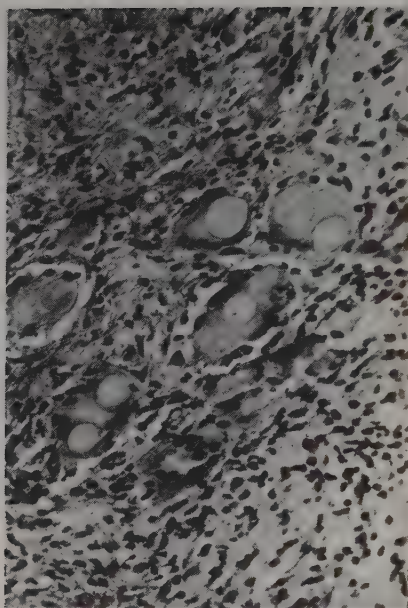


Foto 6: Granulombildung
 Formalinfixation
 HE - Färbung
 Vergrößerung 40 x 10
 Leitz - Photomikroskop Orthomat
mehrkernige Riesenzellen mit Fetteinlagerungen
und zellreichem Granulationsgewebe.



Foto 7: abszedierende Entzündung

Formalinfixation

HE - Färbung

Vergrößerung 10 x 10

Leitz - Photomikroskop Orthomat

zentrale Abszeßbildung mit vollständiger zentraler
Auflösung des Gewebes und zellreichem Randsaum;
am oberen Rande Reste der Backentaschenschleimhaut.



Foto 8: Reste eines Adenoms
 Formalinfixation
 HE - Färbung
 Vergrößerung 40 x 10
 Leitz - Photomikroskop Orthomat
Reste eines Prostataadenoms - Zustand am 21. Tage
nach der Transplantation;
einschichtige Zellbegrenzung der Drüsenschläuche.

DISKUSSION

Bei der eigenen Versuchsanordnung wurde ausgegangen von der Frage, ob und wie weit die Methode der immunsuppressiven Behandlung das Angehen eines heterolog transplantierten humanen Tumors beeinflußt, und welche der genannten Behandlungstechniken oder deren Kombinationen, und welche Tumorarten am ehesten dazu geeignet erscheinen, bei niedrigen Ausfallsquoten hohe Tumorangehraten zu erzielen.

- I. Die Sterblichkeitsrate während der 21 Beobachtungstage lag bei 19,2 %. Da nicht beobachtet werden konnte, daß Tiere an den Folgen eines wachsenden Tumors verendeten, sollte man einen Einfluß der immunsuppressiven Behandlung auf die Todesrate erwarten. Obwohl mit 12 gestorbenen Tieren in der Behandlungsgruppe III (Kortison + Bestrahlung) die Todesrate 3 mal höher liegt als in der Kontrollgruppe, zeigt die Überprüfung mit dem χ^2 - Test keine signifikanten Unterschiede der Sterblichkeitsquote in Abhängigkeit von der Behandlung. Wahrscheinlich lagen die Kortison-, Endoxan- und Bestrahlungsdosen gerade noch im subtoxischen Bereich. Würde man die relativ hohe Sterblichkeitsziffer bei Kortisonbehandlung + Bestrahlung als nicht zufällig ansehen, so müßte man in Gruppe V mit zusätzlicher Splenektomie eine noch höhere Todesrate erwarten; das Gegenteil ist jedoch der Fall.

II. Die Gewichtsbestimmung sollte Aufschluß geben über das Allgemeinbefinden der Tiere. Es hat sich gezeigt, daß 78,9 % der Goldhamster nach 21 Beobachtungstagen an Gewicht zugenommen hatten, und zwar zwischen 1 gr und 20 gr. Dieser gute Fortschritt im Wachstum der Tiere erklärt sich damit, daß die immunsuppressiven Behandlungsdosen im subtoxischen Bereich lagen, und größere tumorbedingte Störungen des Ernährungszustandes wegen ungenügendem Geschwulstwachstum wegfallen. Betrachtet man die Darstellung der Mittelwerte der Gewichts-differenzen und deren Standardfehler (Abb. 1), so fällt zunächst auf, daß in allen 6 Behandlungsgruppen ab dem 3. Wägetermin (9. Tag) eine einheitliche Steigerungstendenz vorliegt. Weiter ist zu bemerken, daß die Gewichts-differenzen der Tiere mit Kortison + Bestrahlung (III) bis zur 2. Wägung negativ blieben, und die der Tiere der Kontrollgruppe (VI) ab dem 2. Wägetermin am stärksten anstiegen. Würde man der Röntgenbestrahlung oder Splenektomie eine negative Wirkung auf das Gewichtsverhalten zuschreiben, so müßte man bei der Kombination beider Behandlungen einen gleich schlechten oder schlechteren Ernährungszustand erwarten; das Gegenteil ist der Fall, daran zu erkennen, daß Kurve V über III und IV liegt. Die Unterschiede im Gewichtsverhalten der Goldhamster sind also in Bezug auf die Behandlung als zufällig anzusehen, zumal man, um eine exakte Aussage über das Gewichtsverhalten machen zu können, die tatsächlich

aufgenommene Nahrungsmenge durch Rückwägung hätte bestimmen müssen. Dies war aus technischen Gründen (Haltung der Tiere zu zweit in Käfigen) nicht möglich.

- III. Die Rate der spontanen Tumorresorptionen lag mit 68 Tumoren während der ersten 12 Tage bei 28,3 %.
- Sowohl unter Berücksichtigung der immunsuppressiven Behandlung (Tab. 6) als auch der Tumorart (Tab. 5) sind durch den χ^2 - Test signifikante Unterschiede in der Häufigkeit nachweisbar. Daß unter den nur kortisonbehandelten Goldhamstern und den unbehandelten Kontrolltieren die Resorptionsrate der Tumoren am höchsten ist, erklärt sich durch das intakte und voll wirksame Abwehrsystem dieser Tiere. Es fällt auf, daß bei der Transplantation des Mamma-Karzinoms und Blasen-Karzinoms gut die Hälfte der Implantate resorbiert wurden. Unter Berücksichtigung des Tumorwachstums könnte man das Blasen - Ca für "wenig transplantabel" ansehen. Die hohe Resorptionsrate beim Mamma-Ca ist weniger erklärbar, da dieser Krebs in immerhin 3 Tieren noch nach 21 Tagen nachweisbar war.
- Nach eigener Auffassung ist die Beobachtung und Auswertung der Resorption von Tumoriimplantaten geeignet, bedingt Aussage zu machen über Eignung von Methoden der Immunsuppression und Krebsarten für die Tumortransplantation.

IV. Die Rate der Tumordurchbrüche lag mit 10 nach außen ulzerierten Tumoren bei 4,2 %. Tabelle 7 zeigt, daß die Hälfte der Tumordurchbrüche in Behandlungsgruppe IV (Kortison + Splenektomie) beobachtet werden konnte. Morphologisch gesehen kommt der Tumordurchbruch dadurch zustande, daß aufgrund der starken Depression der Abwehrkräfte des Organismus das heterologe Gewebe ungenügend gegen die Umgebung demarkiert wird. Die Abkapselung und Granulombildung bleibt aus, und das eingeschmolzene nekrotische Gewebe bricht nach außen durch.

Der Häufigkeitsunterschied der Tumordurchbrüche nach Splenektomie + Kortison ist statistisch gesichert, jedoch bleibt die Frage, warum die Tumordurchbruchsrates nach Splenektomie, Kortison + Bestrahlung kleiner ist, unbeantwortet. Eventuell spielen aseptische Verhältnisse in der Technik (trotz sterilem Arbeitsplatz und Antibiotika-Zusatz im Medium) eine Rolle. Denn es ist nicht erkennbar, ob der "Tumordurchbruch" etwa als Folge einer bakteriell entzündlichen Reaktion anzusehen ist, zumal Tumorgewebe später nie nachgewiesen werden konnte. Die Überprüfung des Inokulums auf eventuelle Keime müßte zweckmäßigerweise auf Kulturen erfolgen.

V. Die Tumorangehrate lag auf die Tumorzahl bezogen bei 40 %, auf die Gesamtzahl der Tiere bezogen bei 6,3 %. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den in der Lite-

ratur angegebenen, so fällt auf, daß sie zwar absolut gesehen nach unten abweichen, wenn man aber von der Zahl der verwendeten Tumoren ausgeht, mit den Ergebnissen anderer vergleichbar sind.

TOOLAN arbeitete wohl bisher mit der größten Auswahl menschlicher Tumoren bei der Transplantation in die Hamster-Backentasche. Bei ca. 1000 Tumoren hatte er eine Angehrate von nur 3 %, bezogen auf die transplantierten Tumoren.

Nach eigener Auffassung gibt es zwei Gründe, weshalb die Tumor-Heterotransplantation nicht wie gewünscht durchführbar war; so ist anzunehmen, daß neben der Wirtskonditionierung die Beschaffenheit des Transplantationsmaterials, das, was als Transplantierbarkeit oder spezifischer biologischer Charakter der Proliferation im fremden Wirt bezeichnet wurde, eine bisher viel zu wenig diskutierte Rolle spielt. Die Erklärung hierfür ist darin zu sehen, daß unter gleichen Arbeitsbedingungen bei der Transplantation von großen Tumorzahlen immer wieder Geschwülste gefunden werden, die sich durch besonders schnelles Wachstum auszeichnen, und die über viele Generationen, schließlich auch ohne Immunsuppression des Wirtes, züchtbar sind (Standard-Tumoren, TOOLAN, GOLDENBERG). Zweitens weist die Durchführung der immunsuppressiven Behandlung, so wie sie derzeit gehandhabt wird, einige grundlegende Mängel auf.

Wahrscheinlich liegt zwischen der Röntgen-Ganzkörper-Bestrahlung und der Implantation des Tumors eine zu kleine Zeitspanne. Der Effekt, den die Bestrahlung im lymphatischen und myeloischen System hervorruft, wird erst später manifest. Außerdem müßte man die Gesamtdosis stärker fraktionieren und erhöhen, ohne dadurch die Nebenwirkungen sehr zu erhöhen. Eventuell könnte die Beobachtung des Blutbildes (Lymphopenie) den günstigsten Termin zur Transplantation anzeigen.

Da bei adulten Tieren die Milz nur ein Organ im lymphatischen Organsystem darstellt, kann die isolierte Splenektomie keine genügende Immundepression erzeugen. Der Thymus nimmt im neonatalen Tier eine zentrale Stellung in Bezug auf die Entwicklung des gesamten übrigen immunkompetenten Systems ein. Später erfährt er eine physiologische Involution, wird aber im adulten Tier in einer immunologischen Notsituation, wie das bei Splenektomie und Tumor der Fall ist, als kompensatorische Maßnahme wieder aktiviert. Kombinierte Splenektomie + Thymektomie verschieben lediglich die Kompetenz auf andere Organe des Systems.

Zytostatika wie das verwendete Endoxan sind immer ein zweischneidiges Schwert, denn ein Tag vor der Transplantation verabfolgt, vermögen sie zwar, am immunologischen System ihren zytostatischen Effekt zu entfalten, sind aber wegen der engen zeitlichen

Aufeinanderfolge zur Tumortransplantation auch noch in der Lage, kanzerotoxisch zu wirken (siehe auch GOLDENBERG, 30). Es wird jedoch betont, daß das lymphatische System wesentlich besser blutversorgt ist als das Transplantat, und so der Kontakt des Zytostatikums zum Immunsystem besser ist (RIEDEL, KULT, 75), aber die Konkurrenz "kanzerotoxische gegen lymphozytostatische Wirkung" bleibt doch erhalten.

Es empfiehlt sich, die Endoxan-Dosis von 4 mg auf 4 Tage zu verteilen, nach der letzten Injektion 3 Tage zu warten und dann erst zu transplantieren. Es dürfte allgemein bei jeder Wirtskonditionierung ratsam sein, den Effekt der Behandlung durch mehrfache Kontrollen des weißen Blutbildes zu beobachten. Die in der eigenen Versuchsordnung getesteten Kombinationen immunsuppressiver Behandlungen sollten die Nachteile jeder einzelnen zu kompensieren versuchen. Auch das ist nicht in ausreichendem Maße gelungen.

Wahrscheinlich sind auf Grund der eben dargelegten Mängel in der immunsuppressiven Behandlung die Transplantationserfolge in der Literatur weniger auf die Wirtskonditionierung als auf mehr oder weniger zufälliges Finden transplantabler Tumoren zurückzuführen. Die Angehrten, die mit standardisierten Tumoren erzielt worden sind, sind nicht vergleichbar, da es sich um Geschwülste handelt, bei denen im Laufe der langen Passagierung Zellen immer größeren Wachs-

tumspotentials selektioniert worden sind.

Außerdem muß es das Bestreben sein, j e d e n menschlichen Krebs als Transplantat erforschen zu können.

Die bisher erfolgversprechendste Behandlung dürfte die derzeit praktizierte Immunsuppression durch Antilymphozytenserum darstellen. Sie bietet neben dem noch vertretbaren Aufwand der ALS-Herstellung den Vorteil, daß mit kleinen Dosen eine deutliche und protrahierte Lymphopenie mit Mangel sessiler AK erreicht wird, ohne das Versuchstier starken Nebenwirkungen auszusetzen. Die Untersuchungen mit dieser Methode sind noch zu sehr in Fluß, um jetzt schon endgültige Aussagen über Wirksamkeit und Erfolg machen zu können.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nachdem in zahlreichen Fällen die Literatur über die Heterotransplantation menschlicher Tumoren berichtet, eine umfassende Gegenüberstellung der verschiedenen Methoden der Immunsuppression des Wirtstieres sowie eine Beurteilung der möglichen Beobachtungskriterien fehlt, wurde die Überpflanzung maligner menschlicher Geschwülste in die Backentasche des Goldhamsters versucht.

Auf 240 Syrische Goldhamster (*Mesocricetus auratus*, 50 - 70 gr, beiderlei Geschlechtes) wurden 10 menschliche Geschwülste unter Anwendung verschiedener Methoden der immunsuppressiven Wirtsbehandlung transplantiert. Es kamen zur Überpflanzung die Operationspräparate von 4 Adenokarzinomen des Rektums, 2 Adenokarzinomen des Sigma, einem hypernephroiden Nierenkarzinom, einem Plattenepithelkarzinom der Blase, einem Prostatakarzinom und einem Krebs der Mamma. Das Transplantationsmaterial wurde als Tumorstückesuspension unter die Mukosa der Backentasche injiziert. Die Versuchstiere waren für die Transplantation jeden Tumors in 6 Behandlungsgruppen zu je 4 Hamstern eingeteilt. In der Gruppe I sollte durch Kortison, in Gruppe II durch Kortison + Endoxan, in Gruppe III durch Kortison + Röntgen-Ganzkörperbestrahlung, in Gruppe IV durch Kortison + Splenektomie und in Gruppe V durch Kortison, Splenektomie + Bestrahlung die Depression des lymphatischen Abwehrsystems erzielt werden. Die Gruppe VI enthielt unbehandelte Kontrolltiere.

Nach der Transplantation wurden 21 Tage lang die Tiere über-

wacht, zweimal wöchentlich gewogen und das Wachstumsverhalten des Tumortransplantates durch Eversion der Backentasche beobachtet. Am 21. Tage nach der Transplantation wurde ein eventueller Geweberest reseziert und das Überleben des Tumors an HE - und v. GIESON - Stufenschnitten histologisch beurteilt.

Zur Prüfung der beobachteten Häufigkeitsunterschiede wurde der χ^2 - Test angewandt; weitere statistische Verfahren waren die Errechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes.

Die Auswertung der Versuche ergab, daß weder Todesrate bis zum 21. Beobachtungstag noch Gewichtsverhalten während dieser Überwachungszeit abhängig waren von der Art der immunsuppressiven Behandlung. Weiter konnte der χ^2 - Test signifikante Unterschiede in der Rate der spontanen Tumorresorptionen nachweisen, und zwar in Abhängigkeit sowohl vom transplantierten Tumor als auch von der Methode der Immunsuppression.

Von den 10 transplantierten Tumoren konnten 2 Rektumkarzinome, 1 Sigmakarzinom und das Mammakarzinom noch nach 21 Tagen als vitales Krebsgewebe mit teils regressiven Veränderungen histologisch nachgewiesen werden.

Die Tumoren wuchsen auf insgesamt 15 Tieren, wobei ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Wirtskonditionierung nicht gesichert werden konnte.

Auf Grund dieser Ergebnisse, und gestützt auf die Aussage anderer Autoren, wird die Meinung vertreten, daß die angewandten Methoden der Suppression des immunologischen Abwehrsystems eine genügende Schwächung der Abwehrkräfte nicht erzielen konnten, außerdem die erfolgreiche Überpflanzung menschlichen Tumorgewebes aufs Tier zu einem beachtlichen Teil von dem biologischen Charakter der Transplantierbarkeit jeder einzelnen Geschwulst abhängt.

G) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adams R.A., Flowers A., Davis B.J.:

Direct implantation and serial transplantation of
human acute lymphoblastic leukemia in hamsters, SB-2
CANCER RES. 28: 1968 / 1121 - 1125

2. Adner M.M., Sherman J.D., Dameshek W.:

The normal development of the lymphoid mass in the
golden hamster and its relationship to the effects
of the thymectomy
BLOOD 25: 1965 / 511 - 521

3. Ahlström C.G.:

Heterotransplantation of cancer
Z. KREBSFORSCH. 61: 1965 / 589 - 606

4. Albrink W.S., Wallace A.C.:

A comparison of growth potentialities of human tumors
in tissue culture and on heterologous transplantations
CANCER RES. 12: 1952 / 174 - 177

5. Altwein J.E., Orestano F., Schroeder F.H.:

Problematik der Zytostatikatestung in vitro
AKTUELLE UROLOGIE 3: 1972 / 21 - 25

6. Ambrose K.R., Candler E.L., Coggin J.H.:

Characterisation of tumorspecific transplantation-
immunity reactions in immunodiffusion chambers in vivo

7. Anigstein L., Anigstein M.D., Unterharnscheidt F.J.:

Mouse transplantable tumor induced by human spinal
meningioma implant in mice inoculated with human
thymus antiserum

TEXAS REP. BIOL. & MED. 27: 1969 / 341 - 366

8. Bando S.:

Proliferation and metastasis of the experimental
transplanted bronchial tumor

SHIKOKU ACTA MEDICA 25/3 - 1969 / 1.Teil 497 - 508
2.Teil 509 - 523

9. Bauer K.H.:

Das Krebsproblem

SPRINGER VERLAG, 2.Auflage , Berlin 1963

10. Begemann H.:

Grenzen der Immunsuppression

MED. TRIB. 16 a: 1971 / 21

11. Begg R.W.:

Tumor - Host relations

ADVANC. CANCER RES. 5: 1958 / 1 - 54

12. Bell J.P., Faures L., LePage A., Kimball A.P.:

Immunsuppressive and antitumor activity of the
periodate oxidation of B-D-Ribosyl-6-methylthio-
purine

CANCER RES. 28: 1968 / 782 - 788

13. Billingham R.E., Ferrigan L.W., Silvers W.K.:

Cheek pouch of the Syrian hamster and tissue
transplantation immunity

SCIENCE 132: 1960 / 1488

14. Boucher N.E., Syverton J.T., Bittner J.J.:

Effect of radiophosphorus and cortisone on trans-
planted mammary adenocarcinomas in susceptible
and resistant mice

CANCER RES. 16: 1956 / 22 - 31

15. Burt F.B., Pavone-Macaluso M., Kaufman J.J.:

The transplantation of human bladder tumors in the
hamster cheek pouch

UROLOGIA 32: 1965 / 172 - 179

16. Burt F.B., Pavone-Macaluso M., Horns J.W., Kaufman J.J.:

Heterotransplantation of bladder cancer in the
hamster cheek pouch: In vivo testing of cancer
chemotherapeutic agents

J. UROL. 95: 1966 / 51 - 56

17. Eichwald E.J., Chang H.Y., Landa M.:

The significance of the anterior chamber in tumor
transplantation

III. Natural resistance and acquired immunity

CANCER RES. 12: 1952 / 490 - 494

18. Eichwald E.J.:

The present state of transplantation of human cancer

ANN. SURGERY 139: 1954 / 527 - 528

19. Esplin W.E., Marcus S., Donaldson D.M.:

Effects of adrenalectomy and X-irradiation on
phagocytic activity

J. IMMUN. 70: 1952 / 454 - 460

20. da Fano:

Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen

Z. IMM. FORSCH. EXP. THER. 5: 1910 / 1 - 75

21. Ferrer J.F., Mihich E.:

Effect of splenectomy on the regression of trans-
plantable tumors

CANCER RES. 28: 1968 / 1116 - 1120

22. Forsberg J.G., Staffan Nordqvist:

Growth and hormonal responsiveness of human endo-
metrial carcinoma after heterologus transplantation
to neonatal rats

J. NAT. CANCER INST. 41: 1968 / 191 - 197

23. Friedell G.H., Sherman J.D., Sommers S.C.:

Growth curves of human cancer transplants during
experimental chemotherapie

CANCER 14: 1961 / 1117

24. Fulton G.P., Jackson R.G., Lutz B.R.:

Cinephotomicroscopy of normal blood circulation in
the cheek pouch of the hamster

SCIENCE 105: 1947 / 361

25. Gale C., Matsuoka T., Marshall V., Berkman R.N.:

Neoplastic potential of certain normal and neoplastic cells cultures in hamster cheek pouches

AM. J. VET. RES. 29: 1968 / 717 - 721

26. Gershon R.K., Carter R.L.:

Factors controlling concomitant immunity in tumor-bearing hamsters: Effects of prior splenectomy and tumor removal

J. NAT. CANCER INST. 43: 1969 / 533 - 543

27. Gershon R.K., Carter R.L.:

Facilitation of metastatic growth by antilymphocyte serum

NATURE 226: 1970 / 368 - 369

28. Gershon R.K., Kondo K.:

Mechanism by which the spleen may act in regulating tumor immunity after tumor resection

J. NAT. CANCER INST. 43: 1969 / 545 - 551

29. Götz J., Goller D.:

Immunologische Vorgänge in tumortragenden Organismen

MÜNCH. MED. WSCHR. 48: 1970 / 2203 - 2209

30. Goldenberg D.M.:

Die Verwendung einiger neuer Human-Tumorstämme in der experimentellen Krebsforschung

ARCH. GESCHWULSTFORSCH. Teil I. 29: 1967 / 1 - 17

Teil II. 29: 1967 / 18 - 34

31. Goldenberg D.M.:

Über die Progression der Malignität

KLIN. WSCHR. 12: 1967 / 898 - 899

32. Goldenberg D.M., Götz H.:

On the "human" nature of highly malignant hetero-transplantable tumors of human origin

EUROP. J. CANCER 4: 1968 / 547 - 548

33. Goldenberg D.M., Müller E., Witte S.:

In vivo proliferation of heterotransplanted human cancer cells

EUROP. J. CANCER 3: 1967 / 315 - 319

34. Goldenberg D.M., Schmidt H., Witte S.:

Tierexperimentelle Beobachtungen über das intracerebrale Wachstum menschlicher Tumoren

Z. KREBSFORSCH. 69: 1967 / 316 - 325

35. Goldenberg D.M., Witte S.:

Chemotherapy of two morphologically similar human tumors growing in the cheek pouch of the golden hamster: H. AD 1, GW 39

EUROP. J. CANCER 3: 1967 / 95

36. Goldenberg D.M., Witte S., Müller E.:

Über fortgesetzte Transplantation eines menschlichen Ovarialcarcinoms im Syrischen Goldhamster

Z. KREBSFORSCH. 67: 1965 / 86

37. Gottschalk R.G., Grollman A.:

The action of cortison and ACTH on transplanted
mouse tumors

CANCER RES. 12: 1952 / 651 - 653

38. Gray J.G., Monaco A.P., Wood M.L., Russell P.S.:

Studies on heterologous anti-lymphocyte serum in mice

J. IMMUN. 96: 1966 / 217 - 228

39. Greene H.S.N.:

The significance of the heterologous transplantability
of human cancer

CANCER 5: 1952 / 24 - 44

40. Greene H.S.N., Lund P.K.:

The heterologus transplantation of human cancers

CANCER RES. 4: 1944 / 352 - 363

41. Handler A.H.:

Growth of tumors from children in cheek pouch of
golden hamsters

PROC. AMER. ASS. CANCER RES. 2: 1956 / 114

42. Handler A.H.:

Chemotherapy studies on transplantable human and
animal tumors in Syrian hamsters

ANN. NEW YORK ACAD. SCIENCES 76: 1958-59 / 775 - 790

43. Handler A.H., Davis S., Sommers S.C.:

Heterotransplantation experiments with human cancers

CANCER RES. 16: 1956 / 32 - 36

44. Hauschka T.S.:

Immunologic aspects of cancer: A review

CANCER RES. 12: 1952 / 615 - 633

45. Hayes S.P.:

The effect of cortisone on local antibody formation

J. IMMUN. 70: 1952 / 450 - 453

46. Hectoen L.:

The influence of the X-ray on the production of
antibodies

J. INFECT. DIS. 17: 1915 / 415 - 422

47. Hellström K.E., Hellström I.:

Cellular immunity against tumor antigens

ADVANC. CANCER RES. 12: 1969 / 167 - 223

48. Herbut P.A., Kraemer W.H.:

Heterologous transplantation of human tumors

CANCER RES. 12: 1955 / 408 - 412

49. Howes E.L.:

Cortisone and homologous transplantations of
tumors

YALE J. BIOL. & MED. 23: 1961 / 454 - 461

50. Kaufman J., Kaneshiro W., Roux F.:

Further studies on human bladder and kidney tumors
transplanted to the hamster cheek pouch

J. UROL. 101: 1969 / 559 - 566

51. Kaufmann J., Lichtenauer P.:

Über die heterologe Transplantation von menschlichem Blasenkarzinom

UROLOGE 6: 1966 / 286 - 292

52. Kaufman J., Lichtenauer P.:

Experimental studies of human bladder cancer:

Heterotransplantation to the hamster cheek pouch

BRIT. J. UROL. 16: 1968 / 490 - 498

53. Koller S.:

Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen

STEINKOPFF - Verlag, 4. Auflage, Darmstadt 1969

54. Lampert F., Karsch P., Goldenberg D.M.:

Chromosomen von heterolog und homolog transplantierten Human- und Hamstertumoren

ARCH. GESCHWULSTFORSCH. 32: 1968 / 309 - 321

55. Lewis J.L., Brown W.E., Hertz R., Davis R.C., Johnson R.H.:

Heterotransplantation of human choriocarcinoma in monkeys

CANCER RES. 28: 1968 / 2032 - 2038

56. Lichtenauer P., Kaufmann J.:

Über das Wachstum von Blasenkrebs-Heterotransplantaten unter experimenteller Chemotherapie

UROLOGE 2: 1967 / 93 - 99

57. Limburg H., Krahe M.:

Die Züchtung von menschlichem Krebsgewebe in der
Gewegekultur und seine Sensibilitätstestung gegen
neuere Zytostatika

DTSCH. MED. WSCHR.

89: 1964 / 1938

58. Lindenschmidt W.:

Versuche zur Heterotransplantation gynäkologischer
Tumoren

KLIN. WSCHR.

34: 1956 / 977 - 978

59. Linker-Israeli M., Trainin N.:

Influence of adult thymectomy on growth of trans-
planted tumors in mice

J. NAT. CANCER INST.

41: 1968 / 411 - 417

60. Lutz B.R., Fulton G.P., Patt D.J., Handler A.N.:

The growth rate of tumor transplants in the cheek
pouch of the hamster

CANCER RES.

10: 1950 / 231

61. Lutz B.R., Fulton G.P., Patt D.J., Handler A.H., Stevens D.F.:

Serial sarcoma transplantation in the hamster cheek
pouch and the effect of advanced neoplasia on the
small blood vessels

ANAT. REC.

108: 1950 / 545

62. Mc Donald D.F., Mobley T.L., Rudolph J.H.:

Cryotherapy of a heterotransplanted human bladder
tumor

J. UROL.

95: 1966 / 526 - 530

63. Medawer P.B.:

Immunity to homologous grafted skin III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye

BRIT. J. EXP. PATH. 29: 1958 / 58 - 69

64. Medawer P.B., Lancer E.M.:

Induction of tolerance with antilymphocytic serum
TRANSPLANTATION PROC. 1: 1969 / 429 - 432

65. Müller-Ruchholtz W.:

Grundlagen der Transplantationsimmunologie
DTSCH. MED. WSCHR. 8: 1971 / 347 - 353

66. Patterson W.B.:

Transplantation of human cancer to hamster cheek pouches

CANCER RES. 28: 1968 / 1637 - 1651

67. Patterson W.B., Patterson H.R., Chute R.N.:

Transplantable human cancers
CANCER 10: 1957 / 1281 - 1292

68. Patterson W.B., Chute R.N., Sommers S.C.:

Transplantation of human tumors into cortisone - treated hamsters

CANCER RES. 14: 1954 / 656 - 659

69. Peng B.B.K., Weinberg S.R., Hamm F.C.:

Heterotransplantation of bladder carcinoma to
the cheek pouch of Syrian hamsters

INVEST. UROL. 1: 1963-64 / 76 - 82

70. Perlick E., Arndt I., Helbig W.:

Hämatologie: Lymphatisches und retikulohistiocytäres
System

MÜNCH. MED. WSCHR. 3: 1971 / 96 - 106

71. Pfanzagl J.:

Allgemeine Methodenlehre der Statistik II.

SAMMLUNG GÖSCHEN Bd. 747/747 a, Berlin 1966

72. Post J., Hoffman J.:

In vivo replication of normal and tumor cells:
Relation to cancer chemotherapy

J. NAT. CANCER INST. 30: 1969 / 209

73. Prehn R.T.:

Immunity against tumor cells

CANCER BULL. - TEXAS 21: 1969 / 91 - 93

74. Reis H.E.:

Die Bedeutung der Immunsuppression für die Ent-
stehung und das Wachstum maligner Geschwülste

DTSCH. MED. WSCHR. 96: 1971 / 170 - 174

75. Riedel B., Kult K.:

Heterotransplantation menschlicher Harnblasen-
Papillome

UROLOGE 2: 1970 / 77 - 79

76. Russell P.S., Monaco A.P.:

The biology of tissue transplantation

NEW ENGL. J. MED. 3: 1964 / 502 - 510

11: 1964 / 553 - 562

17: 1964 / 610 - 615

24: 1964 / 664 - 671

1: 1964 / 718 - 725

77. Schmähl D.:

Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner
Tumoren

EDITOR CANTOR, 2. Aufl. Aulendorf i.W., 1970

78. Schmähl D., Osswald H., Prochotta L.:

Quantitative Untersuchungen an Ratten über die
Resistenz verschiedener Organe gegen inoculierte
Tumorzellen

Z. KREBSFORSCH. 70: 1967 / 130 - 137

79. Schmähl D., Stutz E.:

Abhängigkeit der Tumorentwicklung bei Ratten nach
intravenöser Injektion des Yoshida - Ascites - Sar-
koms von vorausgegangener Röntgen-Ganzkörperbestrahlung

NATURWISSENSCHAFTEN 49: 1962 / 424 - 425

80. Schmidt H., Goldenberg D.M.:

Über tuberkuloide Abwehrreaktionen bei intracerebral
transplantierten menschlichen Tumoren

Z. KREBSFORSCH. 70: 1967 / 39 - 44

81. Schneeweiß U.:

Experimentelle und klinische Probleme zur

Immunologie des Krebses

ARCH. GESCHWULSTFORSCH. 32: 1968 / 108 - 114

82. Seidel H.J.:

Zur Sensibilitätsbestimmung von Tumoren in vitro:

II. Testung am soliden Ehrlich - Carcinom der Maus
und an einem menschlichen Colonicarcinom nach Hetero-
transplantation (GW 77)

Z. KREBSFORSCH. 74: 1970 / 131

83. Senge T., Reis H.E., Lucius M., Richter K.D.:

Transplantation von menschlichem Prostataadenomge-
webe auf neugeborene Ratten

Z. KREBSFORSCHUNG 74: 1970 / 274 - 278

84. Severi L.:

Immunity and tolerance in oncogenesis

GROWTH 33: 1969 / 371 - 379

85. Sherman J.D., Adner M.M., Dameshek W.:

Effects of thymectomy on the golden hamster (Meso-
cricetus Auratus). I. Wasting disease

BLOOD 22: 1963 / 252 - 271

86. Sherman J.D., Adner M.M., Dameshek W.:

Effect of thymectomy on the golden hamster (Meso-
cricetus Auratus). II. Studien on the immune res-
ponse in thymectomized and splenectomized non-wasted
animals

BLOOD 23: 1964 / 375 - 388

87. Sherman J.D., Patt D.I.:

Blood cell factors and tumor growth in the cheek
pouch of the golden hamster (*Mesocricetus Auratus*)
CANCER RES. 16: 1956 / 394 - 401

88. Snell G.D.:

The enhancing effect (or actively acquired tolerance)
and the histokompatibility-2 locus in the mouse
J. NAT. CANCER INST. 15: 1954 / 665 - 675

89. Sommers S.C., Chute R.N., Warren S.:

Heterotranplantation of human cancer
I. Irradiated rats
II. Hamster cheek pouch
CANCER RES. 14: 1952 / 909 - 911
912 - 914

90. Sommers S.C., Sullivan B.A., Warren S.:

Heterotransplantation of human cancer
III. Chorioallantoic membranes of embryonated eggs
CANCER RES. 12: 1952 / 915 - 917

91. Southam M.S., Brunschwig A.:

Quantitative studies of autotransplantation of human
cancer
CANCER 14: 1961 / 971 - 978

92. Southam M.S., Brunschwig A., Levin A.G., Dizon Q.S.:

Effect of leukocytes on transplantability of human
cancer
CANCER 19: 1966 / 1743 - 1753

93. Süss, Kinzel, Skribner:

Krebs, - Experimente und Denkmodelle

HEIDELBERGER TASCHENBUCH Bd. 82, 1970

94. Thiele H.G.:

Immunologische Aspekte in der experimentellen
Onkologie

MÜNCH. MED. WSCHR. 10: 1971 / 333 - 338

95. Tobwin A.:

The effect of cortisone on heterologous trans-
plantation of human tumors

PROC. AMER. ASS. CANCER RES. 2: 1954 / 49

96. Toolan H.W.:

Successful growth and serial transplantation of
human tumors in rats and mice irradiated by X-rays

CANCER RES. 11: 1951 / 285 - 286

97. Toolan H.W.:

Transplantable human neoplasma maintained in cortisone-
treated laboratory animals

CANCER RES. 14: 1954 / 660 - 666

98. Toolan H.W.:

Proliferation and vascularization of adult human
epithelium in subcutaneous tissues of X-irradiated
heterologous hosts

PROC. SOC. EXP. BIOL. & MED. 77: 1951 / 540

99. Trakatellis A.L., Axelrod A.E.:
Effect of pyridoxine deficiency on the induction
of immune tolerance in mice
PROC. SOC. EXP. BIOL. & MED. 132: 1969 / 46 - 49
100. Werder A.A., Friedmann J., Mac Dowell E.C., Syverton J.T.:
The combined effect of cortisone and Röntgenradiation
upon natural and induced resistance to homoiotrans-
plantation of mouse leukemia line I_b
CANCER RES. 7: 1952 / 158 - 164
101. Wilson C.B., Barker M.:
Intrathecal transplantation of human neural tumors
to the Guinea pig
J. NAT. CANCER INST. 41: 1968 / 1229 - 1235
102. Wissenschaftliche Tabellen GEIGY
BASEL 1960, 6. Aufl.
103. Witte S., Goldenberg D.M., Schricker K.Th.:
Mangel an Lymphgefäßen als Ursache der immunologischen
Previliegierung der Hamsterbackentasche
KLIN. WSCHR. 43: 1965 / 1182
104. Witte S., Goldenberg D.M., Breining H.:
Beobachtungen über das heterologe Wachstum eines
neuen menschlichen Ovarialkarzinoms im Goldhamster
MED. WELT 27: 1966 / 1453 - 1458

105. Yohn D.S., Hammon W. McD., Atchison R.W.:

Influence of implant site on the immunologic
response of unconditioned Syrian hamsters to
heterotransplantable human tumors

CANCER RES. 25: 1965 / 484 - 489

106. Yohn D.S., Hammon W. McD., Atchinson R.W., Casto B.C.:

Serial heterotransplantation of human adenocarcinoma
in the cheek pouch of unconditioned adult Syrian
hamsters

CANCER RES. 22: 1961 / 443 - 448

107. Yoshida T.:

Zelluläre Multizentrität der Krebsentstehung

DTSCH. MED. WSCHR. 46: 1963 / 2229 - 2238

108. Yutaka Tsukada:

An experimental study on the effect of blood or
blood component transfusion to the transplanted
tumor cells

GANN 61: 1970 / 105 - 120

109. Zilber L.A.:

Specific tumor antigens

ADVANC. CANCER RES. 5: 1958 / 291 - 330

110. Zlotnick A., Robinson E.:

Greffes de lymphocytes leucémiques humains dans la
poche jugule du hamster

REV. FRANC. ETUDE CLIN. & BIOL. 10: 1965 / 750 - 753

LEBENS LAUF

I. Persönliche Verhältnisse:

- 1) Name: J a c o b i
- 2) Vornamen: Heinz - Günter
- 3) Geburtstag und -ort: 28. 1. 1948, Wittlich
- 4) Familienstand: ledig
- 5) Konfession: römisch - katholisch
- 6) Eltern: Heinrich J a c o b i , Schlosser und Ehefrau Emmi, geb. Barthel

II. Schulbildung:

- 1) Grundschule: 8 Jahre kath. Volksschule St. Markus, Wittlich, von April 1954 bis April 1962.
- 2) Gymnasium: 5 Jahre Staatliches Aufbaugymnasium, Daun, von April 1962 bis Juni 1967. Abschluß am 19. 6. 1967 mit der Reifeprüfung.

III. Berufsausbildung:

- 1) Studium: Wintersemester 1967/68 Beginn des Studiums der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Johannes-Gutenberg - Universität in Mainz.
- 2) bisherige Prüfungen: September 1968 Naturwissenschaftliche Vorprüfung,
März 1970 Ärztliche Vorprüfung,

Mainz, den 20. 6. 1971

Günter Jacobi
Günter J a c o b i

